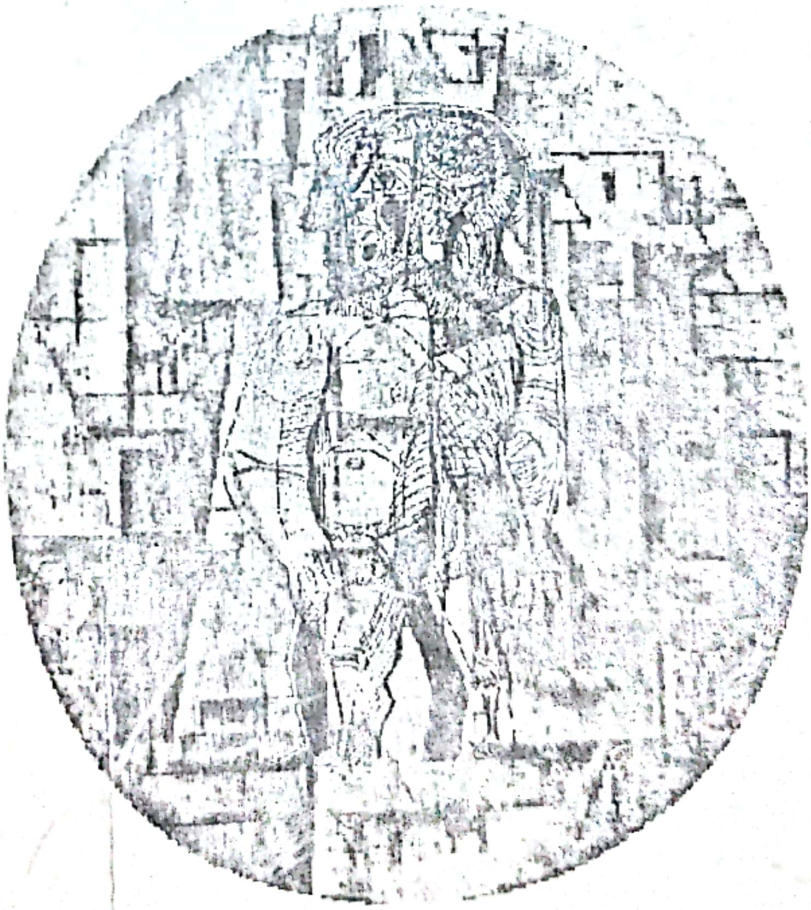
UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ŞI FARMACIE
"GR. T. POPA" IAŞI
DISCIPLINA DE FIZIOPATOLOGIE

sub redacţia
Veronica Colev Luca

FIZIOPATOLOGIE GENERALĂ



VOL. I

2000

Scanned with OKEN Scanner

CUVÂNT ÎNAINTE

Fiziopatologia, situată la granița dintre disciplinele biologice fundamentale ale medicinei și cele clinice, studiază aspectele dinamice ale proceselor patologice; reprezintă studiul manifestărilor funcționale ale organismului bolnav. Este divizată în două mari ramuri: fiziopatologia generală și fiziopatologia specială.

Fiziopatologia generală studiază conceptul de boală (nosologia generală), abordează cauzele și condițiile care tulbură relația organism-mediu (etiologia generală), studiază mecanismele generale de producere a bolilor (patogenia generală) și analizează rolul reactivității, constituției și eredității în patologie. Fiziopatologia generală cercetează, de asemenea, unele reacții care constituie elementele patogenice comune pentru multe boli: inflamația, proliferarea tumorală, reacția imunologică, dezechilibrele metabolice.

Fiziopatologia generală caută să descifreze mecanismele, patogenetice, să explice procesele morbide, să descopere legile care le conduc, pornind de la faptul că în varietatea de manifestari și simptome ale diferitelor boli se pot observa aspecte comune și stabili legi generale ce caracterizează desfășurarea proceselor patologice.

Cursul de Fiziopatologie generală, a cărui editare s-a impus după epuizarea rapidă a ediției precedente, are la bază prelegerile prezentate în ultimii ani, fiind îmbogățit în concordanță cu noile cunoștiințe de patologie moleculară. Întrucât am intenționat ca acest manual să reflecte tendințele actuale în interpretarea patologiei, am dedicat un capitol special mecanismelor adaptării, lezării și morții celulare.

Progresele rapide în domeniul medical, ne-au obligat la o atentă selectare a calității și cantității informațiilor, care sunt prezentate într-un mod sintetic, facilitând achiziționarea cunoștiințelor. Metode pedagogice multiple, cum ar fi scheme, figuri, tabele, evidențierea ideilor de bază și întrebări tip grilă, au fost utilizate

Scanned with OKEN Scanner

pentru însuşirea rapidă a informaţiilor, stimularea autoinstruirii şi creşterea motivaţiei.
Fiziopatologia, prin poziţia sa interdisciplinară, impune o vastă cultură medicală, un studiu permanent şi multilateral. De aceea, convinşi de limitele noastre, considerăm că există încă numeroase posibilităţi de îmbunătăţire a cursului, pe lângă uzura morală a unor cunoştinţe, care sunt depăşite chiar în momentul apariţiei.
Doresc să mulţumesc colegilor mei, şi în mod deosebit d-nei şef lucrări dr. Veronica Mocanu, pentru contribuţia lor valoroasă la realizarea acestui manual: şef lucrări dr. Manuela Ciocoiu, asistenţi universitari dr. Mariana Roşca, dr. Mihaiela Chicu, dr. Tiberiu Mustaţă, preparator dr. Octav Popârda.

Sperăm ca acest manual să satisfacă dorinţa de cunoaştere a studenţilor noştri şi, în acelaşi timp, să ofere absolvenţilor facultăţii de medicină, în pragul examenului de licenţă, un instrument util în procesul de formare a gândirii medicale complexe.

Octombrie 2000

Prof. Dr. Veronica Colev Luca

Scanned with OKEN Scanner

CUPRINS

1. Conceptele de sănătate, normal şi boală (Veronica Colev Luca) 1
2. Etiologia generală a bolilor (Veronica Colev Luca).....14
3. Patogenia generală a bolilor 33
   - *Teorii generale despre boală* (Veronica Colev Luca, Veronica Mocanu).....33
   - *Constituţia şi terenul în patologie* (Veronica Colev luca).....52
4. Adaptarea şi moartea celulară (Tiberiu Mustaţă, Veronica Mocanu).....67
5. Leziunea celulară şi moleculară (Veronica Mocanu, Octav Popârda) 102
6. Fiziopatologia malignizării (Mariana Roşca, Veronica Colev Luca) 140
7. Răspunsul organismului la o agresiune - reacţia inflamatorie (Veronica Colev Luca, Veronica Mocanu) 185
8. Fiziopatologia homeostaziei termice (Veronica Colev Luca, Mariana Roşca).....214
9. Fiziopatologia şocului (Veronica Colev Luca, Veronica Mocanu).....232
10. Fiziopatologia metabolismelor 262
    - *Fiziopatologia metabolismul proteic* (Veronica Colev Luca, Manuela Ciocoiu) 262
    - *Fiziopatologia metabolismului glucidic* (Veronica Colev Luca, Mihaiela Chicu).....296
    - *Fiziopatologia metabolismului lipidic* (Mariana Roşca, Veronica Colev Luca).....342
11. Fiziopatologia obezităţii (Veronica Mocanu, Veronica Colev Luca) 364
12. Fiziopatologia aterosclerozei (Veronica Colev Luca, Veronica Mocanu).....389
13. Fiziopatologia echilibrului hidroelectrolitic (Veronica Colev Luca, Veronica Mocanu).....416
14. Fiziopatologia echilibrului acido-bazic (Veronica Mocanu, Veronica Colev Luca) 448
15. Fiziopatologia metabolismului calciului, fosfatului şi magneziului (Veronica Mocanu, Veronica Colev Luca) 472
16. Bibliografie selectivă.....502

Scanned with OKEN Scanner

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ŞI FARMACIE
"GR. T. POPA" IAŞI
DISCIPLINA DE FIZIOPATOLOGIE

Sub redacţia
Veronica Colev Luca

FIZIOPATOLOGIE GENERALĂ

Lista autorilor:

Veronica Colev Luca, profesor
Veronica Mocanu, şef de lucrări
Manuela Ciocoiu, şef de lucrari
Mariana Roşca, asistent universitar
Mihaiela Chicu, asistent universitar
Tiberiu Mustaţă, asistent univeristar
Octavian Popârda, preparator

2000

Scanned with OKEN Scanner

"Omagiu maestrului şi
profesorului nostru
Acad. Iuliu Nițulescu"

Scanned with OKEN Scanner

Capitolul 1.

CONCEPTELE DE SĂNĂTATE, NORMAL ŞI BOALĂ

DEFINIŢIA SĂNĂTĂŢII

Sănătatea este o stare de echilibru între corp, minte şi mediu.

Sănătatea şi boala sunt concepte dificil de definit. Sănătatea este deseori definită ca absenţa bolii, organismul fiind sănătos dacă nu există probleme în funcţionarea sau supravieţuirea sa. Sănătatea este definită de organizaţia mondială a Sănătăţii ca fiind "starea de bine fizic, psihic şi social". Aceasta înseamnă că sănătatea reprezintă mai mult decât lipsa unei boli. Ea reprezintă o stare de comfort şi vitalitate la care, pe lângă factorii care depind de organism, mai intervin şi o serie de factori de mediu. Sănătatea devine, astfel, rezultatul relaţiilor armonioase care se stabilesc între organism şi mediu. Ea reprezintă rezultatul adaptării organismului la condiţiile sale de viaţă (Menninger, 1945; Price, 1978).

Hipocrate definea sănătatea ca o stare de echilibru între corp, minte şi mediu, iar Spencer ca o adaptare continuă a relaţiilor interne la condiţiile externe.

CUM ESTE MENŢINUTĂ SĂNĂTATEA?

Echilibrul caracteristic sănătăţii este rezultatul unor complicate procese de reglare.

Organismul uman, ca şi celelalte sisteme biologice, este caracterizat printr-un mare grad de ordine şi de organizare. Spre deosebire de sistemele nevii, sistemele biologice sunt organizate pe mai multe nivele, de la nivelul molecular, până la nivelul macromolecular, celular, tisular şi organic.

Echilibrul şi colaborarea armonioasă dintre diferitele aparate şi organe, în vederea adaptării organismului la condiţiile foarte schimbătoare ale mediului înconjurător se face prin intermediul unor procese de reglare.

CE ESTE REGLAREA?

Reglarea şi autoreglarea contribuie la menţinerea ordinii caracteristice sistemelor biologice.

Reglarea reprezintă procesul prin intermediul căreia organismul caută să obţină sau să menţină o anumită stare. Prin intermediul procesului de reglare, sistemele reuşesc să câştige o anumită independenţă faţă de acţiunile perturbatoare ale mediului înconjurător. Reglarea reuşeşte să asigure ordinea sistemului prin reducerea dezordinii proceselor care se desfăşoară în cadrul său. Sistemelor biologice le este caracteristică nu numai reglarea, ci şi autoreglarea, care reprezintă o reglare ce se autoîntreţine şi se autocontrolează (Laborit, 1968).

Pentru menţinerea ordinii este nevoie de energie şi, cu cât sistemul este mai ordonat şi mai organizat, cu atât el are nevoie de mai multă energie.

Scanned with OKEN Scanner

ORGANISMUL UMAN – UN SISTEM CIBERNETIC

Organismul viu este un sistem numai în măsura în care deţine o anumită organizare a elementelor. Pentru a putea desfăşura un proces de reglare, sistemul trebuie să dispună de un subsistem de comandă şi de un subsistem de execuţie, care să acţioneze asupra elementului reglat pentru a-l aduce şi a-l menţine în starea dorită. Astfel, reglarea necesită: 1. O anumită organizare a elementelor din care este format sistemul respectiv (fig.1); 2. Un aport de substanţă; 3. Un aport de energie; 4. Un aport de informaţie, care să indice modul în care trebuie folosită substanţa şi energia în vederea realizării mecanismelor de reglare.

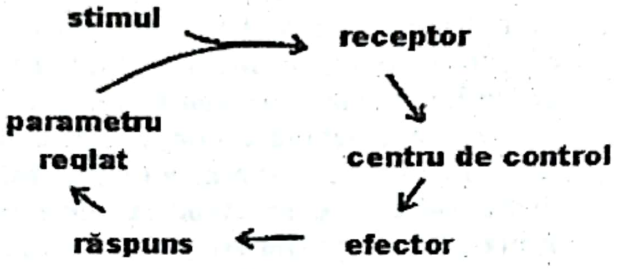


Fig. 1 Organizarea elementelor unui organism viu

MECANISMELE DE MENŢINERE A HOMEOSTAZIEI

Reglarea prin mecanismul de feedback

Sistemele biologice apelează foarte frecvent pentru păstrarea ordinii interne (homeostaziei) la reglarea în circuit închis. Dacă elementele unui sistem sunt legate în circuit închis, atunci ele vor putea păstra stabilitatea elementului reglat prin corectarea erorilor. Cel mai simplu mecanism de feedback care intervine în desfăşurarea proceselor biochimice este cel dintre substrat (S) şi enzima (E) capabilă să-l metabolizeze. Creşterea substratului stimulează activitatea enzimatică, intensificând astfel metabolizarea lui. Creşterea produsului final (P) va inhiba activitatea enzimatică, menţinându-se, astfel, un anumit echilibru între substrat şi produsul final (fig.2).

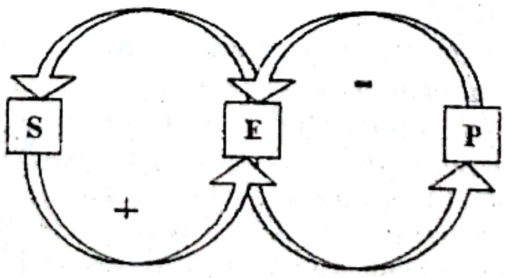


Fig.2. Între enzima (E) şi substratul (S) apare un circuit de feedback pozitiv, deoarece enzima stimulează substratul. Între enzimă şi produsul final (P) apare un circuit de feedback negativ, deoarece produsul final inhibă enzima.

Scanned with OKEN Scanner

Mecanismele de feed-back joacă un rol deosebit de important în păstrarea homeostaziei or„anismului.

Mecanismele de feedback intervin nu numai în reglarea proceselor intracelulare, ci și în reglarea proceselor extracelulare, în coordonarea și cooperarea dintre celule (ex. reglarea volumului de apă din organism).

Astfel, organismul uman dispune de foarte multe mecanisme de feedback etajate și supraetajate, cu ajutorul cărora urmărește să-și păstreze stabilitatea parametrilor în orice condiții de mediu. Nu există parametru care să nu fie reglat de unul sau mai multe mecanisme de feedback.

Mecanismele de feedback reușesc să corecteze majoritatea abaterilor și erorilor pe care le suferă elementul reglat și reprezintă un sistem cibernetic capabil să-și păstreze stabilitatea în pofida variațiilor mediului înconjurător. Totuși, ele nu sunt suficiente în condițiile în care acțiunile perturbatoare ale mediului ar putea produce și erori care nu ar mai putea fi corectate.

Reglarea prin mecanismul de feedbefore

Sistemele biologice mai evoluate, pe lângă mecanismele de corectare a erorilor, mai dispun și de mecanisme de prevenire a erorilor. Deoarece mecanismul de prevenire acționează înainte de a se produce erorile respective, el a fost denumit mecanism de feedbefore.

Spre deosebire de mecanismul de feedback care este retroactiv față de erorile produse, mecanismul de feedbefore trebuie informat anticipat despre erorile care s-ar putea produce.

Pentru a fi cât mai eficace, mecanismul de feedbefore trebuie să aibe cât mai multe intrări, pentru a primi cât mai multe informații, și cât mai multe ieșiri pentru a recționa cât mai adecvat la diferite situații. Centrul său de comandă trebuie să fie suficient de complex pentru a putea prelucra cât mai bine informațiile primite și să trimită în timp util deciziile adoptate spre organele de execuție de care dispune. Pentru aceasta, sistemele biologice sunt organizate în rețea, în care toate elementele sunt interconectate. Pentru a lua de fiecare dată decizia cea mai adecvată, organismul trebuie să supună informațiile primite unor prelucrări foarte complicate. De aceea, s-a ajuns la dezvoltarea sistemului nervos care reprezintă centrul de comandă al unui mecanism de reglare atât de complicat și subtil.

Prin reglarea anticipată, organismul reușește să-și păstreze stabilitatea și în situații în care mecanismele de feedback nu ar reuși.

Pentru a putea alege deciziile cele mai adecvate păstrării stabilității, adică sănătății organismului, mecanismele de feedbefore trebuie să țină seama nu numai de modificările din mediul înconjurător, ci și de modificările din mediul intern.

Scanned with OKEN Scanner

Astfel, informaţiile venite din afară se întâlnesc cu informaţiile venite dinăuntrul organismului, iar deciziile sunt trimise spre organele de execuţie, realizarea lor urmând a fi controlată prin mecanisme de feedback (ex. centrul cardiovascular din bulb). Este suficient ca mecanismele de feedback (ex. reglarea presiunii arteriale) să primească pe lângă informaţiile venite dinăuntrul organismului şi informaţii venite din afară, pentru ca ele să devin mecanisme de feedbefore. Cu ajutorul acestor informaţii, mecanismele de feedbefore vor căuta să ia acele decizii cu care să prevină tulburările pe care modificările din mediu le-ar putea produce. Uneori, pentru a preveni tulburările pe care factorii perturbanţi le-ar putea produce, mecanismul de feedbefore sacrifică homeostazia păstrată de mecanismele de feedback. Aşa se întâmplă, spre exemplu, în cazul stresului psihic, în care informaţiile primite din afară vor determina creşterea anticipată a tensiunii arteriale şi a frecvenţei cardiace, tocmai pentru ca organismul să poată face faţă solicitărilor respective.

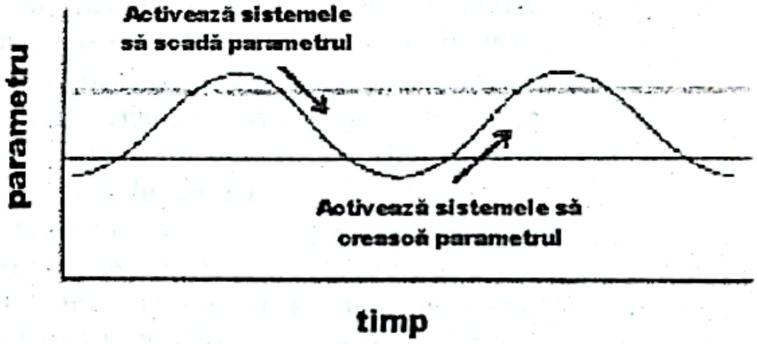


Fig.3. Mecanismele de reglare menţin homeostazia organismului

Prin mecanisme de feedback, care funcţionează prin corectarea erorilor, şi prin mecanisme de feedbefore, care caută să prevină tulburările, organismul uman dobândeşte o independenţă mult mai mare faţă de mediu (fig.3).
Astfel, sănătatea reprezintă succesul pe care mecanismele de reglare îl înregistrează asupra celui de-al doilea principiu al termodinamicii, care postulează creşterea dezordinii şi dezorganizării.

NOŢIUNEA DE NORMAL

Indivizii care nu prezintă boli sunt deseori descrişi ca fiind "normali". Este important de menţionat că normalitatea nu indică întotdeauna sănătatea, ci este mai degrabă un indicator al frecvenţei unei condiţii date într-o populaţie. Unele boli apar cu o frecvenţă atât de mare în populaţie încât ele ar putea fi considerate normale (ex. cariile dentare). Dacă un element este reglat de mai multe mecanisme de feedback (aşa

Scanned with OKEN Scanner

cum se întâmplă în cazul tensiunii arteriale, volemici, glicemici etc.), atunci alterarea unui mecanism va putea fi compensată de către alte mecanisme. Menținerea constantă a parametrilor este denumită homeostazie. Fiecare parametru prezintă un domeniu de valori considerate normale. Aceste valori normale au fost stabilite prin observarea unor grupuri populaționale mari (fig.4).

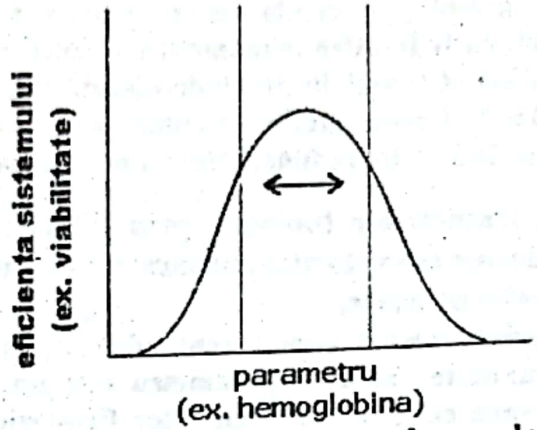


Fig. 4. Distribuția unui parametru în populație

Dacă se examinează distribuția unui indicator de sănătate în populație, cum ar fi hemoglobina, se poate observa că cele mai multe valori se încadrează într-un anumit domeniu. Valorile situate sub sau deasupra acestui domeniu sunt considerate "anormale". Totuși, limita dintre normal și anormal nu este perfect clară. De exemplu, o valoare din domeniul normal poate fi considerată patologică în anumite circumstanțe (ex. o tensiune arterială de peste 130/85 mm la o persoană diabetică). De asemenea, un procentaj mic de indivizii se găsesc în afara zonei de normalitate, dar rămân sănătoși, ușoara lor "anormalitate" fiind fără consecințe (ex. neutropenie constituțională).
În alte situații, distribuția normală a unui parametru într-o populație poate să nu reflecte nivelele ideale pentru menținerea sănătății (ex. distribuția colesterolului seric). Din acest motiv, ar fi de preferat termenul de domeniu de referință în locul celui de domeniu de normalitate, atunci când se analizează un anumit parametru.

DE CE EXISTĂ UN DOMENIU DE NORMALITATE?

Variațiile valorilor normale se produc din mai multe motive:

1. Indivizii se deosebesc între ei din punct de vedere genetic

Nu există 2 persoane în lume, cu excepția gemenilor univitelini, care să aibe aceleași gene.

Scanned with OKEN Scanner

2. Indivizii diferă în ceea ce priveşte experienţa lor de viaţă în interacţiunea cu mediul

De exemplu, indivizii care trăiesc la altitudine prezintă o creştere a numărului de globule roşii, ca urmare a adaptării la hipoxie.

3. La fiecare persoană există variaţii ale parametrilor fiziologici, ca urmare a modului de funcţionare a mecanismelor de control

De exemplu, glicemia la o persoană normală variază semnificativ în diferite momente ale zilei în funcţie de ingestia de alimente, activităţile individului, etc. Aceste variaţii se produc într-un anumit domeniu, corectarea deviaţiilor depinzând de buna funcţionare a mecanismelor de reglare.

4. Măsurarea parametrilor biologici prin diferite mijloace duce la variaţii semnificative ale valorilor măsurate ca urmare a erorilor sau imprecizici metodei utilizate.

Datorită acestor considerente determinarea domeniului de normalitate al unui parametru este un proces dificil. Este necesară cunoaşterea oscilaţiilor fiziologice ale unui element particular, trebuie luate în considerare diferenţele între indivizi, trebuie apreciată precizia metodei şi semnificaţia biologică a măsurătorii respective.

O singură măsurătoare, observaţie sau rezultat de laborator care pare să indice o anomalie trebuie judecată pentru fiecare individ în parte. O singură observaţie a unei presiuni arteriale ridicate nu înseamnă că individul are hipertensiune; o singură analiză care indică o creştere uşoară a glicemiei un înseamnă că persoana are diabet; o singură valoare scăzută a hemoglobinei nu indică obligatoriu o anemie.

5. Mai mult, noţiunea de normalitate şi chiar de boală sunt influenţate de valorile culturale sau de realităţile biologice.

Astfel, o trăsătură care se prezintă la valoarea medie într-o populaţie, şi deci este normală, poate fi anormală în altă populaţie. De exemplu, talia joasă reprezintă "normalitatea" pentru o populaţie de pigmei din Africa Centrală, dar nu şi pentru restul indivizilor.

NOŢIUNEA DE BOALĂ

Boala există atunci când individul nu mai poate face faţă solicitărilor din mediul înconjurător.

Boala poate fi definită ca o deviere de la normal. Diferitele procese patologice pot apare prin forţarea, depăşirea mecanismelor homeostazice sau deficienţa unuia din ansamblurile care menţin organismul în stare stabilă. Boala reprezintă, deci, o tulburare a funcţiei sau/şi a structurii, o tulburarea a echilibrului individ-mediu. Tulburările funcţionale şi alterările structurale se traduc prin manifestările clinice ale bolii, care sunt simptome (subiective)

Scanned with OKEN Scanner

şi semne fizice sau de laborator (obiective)
Impresia subiectivă a persoanei este de incapacitate de a desfăşura comfortabil activităţile zilnice.

CARACTERISTICILE BOLII

Boala este considerată ca suma proceselor fiziologice perturbate. Înţelegerea unei boli presupune precizarea câtorva elemente esenţiale: cauza şi condiţiile care duc la instalarea bolii; natura, caracterul şi modul de producere a modificărilor chimico-enzimatice funcţionale şi structurale; modul în care acestea se reflectă în relaţiile organism-mediu; particularităţile, semnificaţia şi importanţa elementelor restante după terminarea bolii.

1. Boala este consecinţa unei agresiuni patogene din mediu

Pentru a se produce o deviaţie de la normal trebuie să existe o cauză. Cel mai adesea, pentru apariţia bolii este necesar un ansamblu de factori:

- un agent etiologic determinant, care imprimă caracteristica bolii
- un complex de condiţii sau de factori adjuvanţi
- particularităţile reactive ale organismului, care pot favoriza sau, dimpotrivă, se opun agentului cuzal

Există şi boli în care factorii etiologici nu pot fi, deocamdată, precizaţi. Astfel, unele boli cronice nu au o etiologie clarificată; se vorbeşte de boli pluricauzale sau se discută de unii factori de risc (de exemplu, ateroscleroza).
Există, în fine, boli ereditare în care factorul nociv a acţionat probabil la antecesori.
Numai stabilind cauza (etiologia) bolilor se pot găsi metode logice pentru prevenirea şi tratarea bolilor.

2. Boala se manifestă printr-un complex caracteristic de reacţii de răspuns ale organismului

Procesele patologice au o natură dublă, constând, în primul rând, în efectele distrugătoare ale agentului cauzal şi, în al doilea rând, în modificările reacţionale. Acest fapt decurge din modul de organizare funcţională a organismului. El răspunde la orice solicitare din mediu, normală sau patologică, obişnuită sau neobişnuită, prin reacţii care, în principiu, tind spre adaptare.
O reacţie de răspuns la o agresiune are caracter adaptativ până la o anumită limită. De exemplu, tahicardia până la un punct (150/min) creşte debitul cardiac, dar o frecvenţă mai mare îl scade, prin reducerea timpului de umplere ventriculară.

Scanned with OKEN Scanner

În cursul bolii, există reacţii care se întâlnesc şi în condiţii normale (ex. tahicardia adaptativă din insuficienţa cardiacă), dar există şi modalităţi noi, special adaptate unor situaţii particulare (ex. anticorpogeneza, fagocitoza, reacţia febrilă etc.). Unele reacţii sunt specifice (anticorpogeneza), altele sunt lipsite de specificitate (inflamaţia, febra, modificări circulatorii, metabolice etc.). Specificitatea ţine de natura agentului patogen (termic, hipoxic, agent microbian etc.), în timp ce nespecificitatea ţine mai ales de intensitatea agentului patogen.

3. Boala reprezintă tulburarea mecanismelor de reglare

O boală poate apare atunci când mecanismele de adaptare ale organismului sunt insuficiente, factorii de mediu nefiind modificaţi. De exemplu, o pneumonie bacteriană, ce apare ca o complicaţie a gripei, poate fi explicată prin diminuarea rezistenţei organismului la agenţii din mediu consecutiv afecţiunii virale.

Pe de altă parte, boala poate apare şi prin acţiunea în exces a mecanismelor de reglare neuroumorale. De exemplu, în şoc, când intensitatea agentului agresor este foarte mare, şi reacţia de răspuns a organismului este exagerată. Această reacţie supradimensionată a organismului duce la disfuncţii mai importante decât însuşi agentul agresor.

4. Boala afectează organismul în ansamblul său

Între procesul patologic local şi fenomenele generale există strânse interrelaţii. Se disting două situaţii: 1. Procesul patologic debutează iniţial local (traumatism, arsură etc.), fenomenele reacţionale generale fiind secundare; 2. Procesul patologic local este expresia unei boli generale (ateroscleroză, boală ulceroasă etc.)

De exemplu, o stafilococie cutanată provoacă local modificări circulatorii, metabolice, trofice, realizând un focar inflamator septic. Concomitent au loc fenomene generale specifice (creşterea titrului de anticorpi) şi nespecifice (leucocitoză, creşterea VSH, febră).

5. Boala duce la diminuarea capacităţii de muncă şi de integare socială

Tulburarea capacităţii de adaptare la mediu, generată de boală, conduce la o stare psihică specială, care, la rândul său, se repercutează negativ asupra evoluţiei bolii.

Scanned with OKEN Scanner

EVOLUȚIA BOLII

Aceiași afecțiune evoluează diferit la un bolnav sau la altul și chiar la același bolnav în raport cu starea de oboseală, alimentație, vârstă etc. Varietatea agenților patogeni va imprima bolilor evoluții diferite: într-un fel vor evolua tulburările produse de o intoxicație și în alt fel cele produse de un microb, agent termic, traumatic etc. Deși fenomenul studiat se prezintă atât de complex, se pot totuși deosebi unele aspecte mai caracteristice în evoluția bolilor:

Perioada latentă sau de incubație

Poate dura de la câteva secunde (otrăvuri puternice) până la săptămâni, luni, ani (hepatită, sifilis, rabie, lepră, raze X etc) și durează din momentul acțiunii agentului până când apar simptomele morbide manifeste. Este relativ asimptomatică și s-ar mai putea numi perioada tulburărilor preclinice. Pe măsură ce mijloacele de explorare funcțională și morfologică progresează, medicul va descoperi începuturile preclinice și tratamentul va fi cu atât mai eficace cu cât tulburarea este depistată mai timpuriu. De fapt, în această perioadă, relațiile dintre oragnism și mediu par netulburate și totuși în organism s-au produs deja modificări biochimice, funcționale, dar de o asemena finețe încât cu greu pot fi evidențiate. Este perioada în care descoperirea tulburărilor ar permite probabil cea mai eficientă și științifică profilaxie, boala nefiind pe deplin instalată.

Perioada prodromală sau de invazie

Durează în general puțin, 1-3 zile. Începe odată cu primele manifestări morbide, care cuprind atât reacțiile specifice agentului patogen, cât și fenomenele reacționale nespecifice (indispoziție generală, cefalee, anorexie, astenie, febră, frisoane, leucocitoză etc).

Perioada de stare

Durează de la apariția tuturor manifestărilor bolii, până la începutul dclinului lor. Variabilă ca timp, ține 8-10 zile pentru rujeolă, 4-6 săptămâni pentru hepatită etc.

Perioada de declin dau de convalescență

Apare când diminuă simptomele clinice specifice bolii și durează până la vindecarea completă.

În general acesta este tipul care evoluează bolile infecțioase. Dar și majoritatea celorlalte boli neinfecțioase au, de asemenea, o evoluție stadială. În bolile cronice există o evoluție fazică, dar limita dintre stadii este mult mai ștersă. În general

Scanned with OKEN Scanner

perioada latentă, și chiar prodromală, este mult mai lungă. Manifestările clinice sunt mai mult sau mai puțin atenuate în funcție de eficacitatea sistemelor compensatorii. Uneori se crează falsa impresie că boala a început cu perioada de stare.

TERMINAREA PROCESULUI MORBID

Boala se poate termina prin vindecare, adică cu restabilirea deplină a funcțiilor tulburate și dispariția totală a leziunilor organice. Se mai poate termina printr-o remaniere funcțională, datorită intervenției unor mecanisme compensatorii. Alteori procesul morbid devine cronic sau provoacă moartea.

Vindecarea (sanogeneza)

Poate fi de două feluri: vindecare totală sau așa numita "restitutio ad integrum" cu revenirea completă a structurii cât și a funcției organului lezat. sau vindecarea parțială. cu persistenta unor leziuni și a insuficientei funcționale a organului lezat. O parte din țesutul parenchimatos funcțional este înlocuit cu țesut de scleroză, ceea ce produce un anumit grad de insuficiență funcțională. Uneori compensarea este atât de bună încât insuficiența nu se manifestă în condițiile unei solicitări reduse și cu atât mai puțin în condiții de repaus. Aiteori insuficiența funcțională se manifestă chiar și în condiții de repaus.

Moartea

Poate apare în urma unei boli cronice prin dezintegrarea treptată a funcțiilor întrgului organism și în ultimă instanță prin încetarea activității cardiace și respiratorii. sau ca un accident acut. în plină sănătate. Îndeosebi în ultima situație se disting în evoluția morții două stadii: moartea clinică (relativă). manifestată prin încetinirea principalelor funcții care asigură viața: circulația și respirația. Este foarte scurtă. durează 5-8 minute, datorită leziunilor ireversibile care apar la nivelul sistemului nervos central, foarte sensibil la lipsa de oxigen; moartea biologică (adevărată), care se instalează odată cu moartea celulelor.

În procesul morții dispar succesiv: activitățile de la nivelul scoarței cerbrale, diencefalului. mezencefalului, bulbului și măduvei spinării. De aceea, biocurenții scoarței dispar mai repede decât rerfelxul papilar dependent de mezencefal și acesta mai repede decât respirația care ține de bulb.

Scanned with OKEN Scanner

TESTE

Întrebări tip complement simplu

1. Care din afirmațiile de mai jos este falsă:
   A. Mecanismul de feedbefore este un mecanism de prevenire a erorilor
   B. Față de mecanismul de feedback care este retroactiv față de erorile produse, mecanismul de feedbefore trebuie informat anticipat despre erorile care s-ar putea produce
   C. Pentru a fi cât mai eficace, mecanismul de feedbefore trebuie să aibe cât mai multe intrări (pentru a primi cât mai multe informații)
   D. Pentru a putea prelucra cât mai bine informațiile, centrul de comandă al oragnismului trebiue să fie suficient de complex
   E. Mecanismele de feedbefore păstrează întotdeauna homeostazia menținută de mecanismele de feedback

2. Care din următoarele afirmații despre boală este falsă:
   A. Boala reprezintă o depășire a mecanismelor homeostazice
   B. Boala este consideră ca suma proceselor fiziologice perturbate
   C. Boala este consecința unei agresiuni patogene din mediu
   D. Boala se manifestă prin efectele distrugătoare ale agentului cauzal și prin reacțiile de răspuns ale oragnismului
   E. Boala afectează organismul la nivel local

Întrebări tip complement grupat

La următoarele întrebări răspundeți după modelul de mai jos:
   A. Dacă afirmațiile 1, 2 și 3 sunt corecte
   B. Dacă afirmațiile 1 și 3 sunt corecte
   C. Dacă afirmațiile 2 și 4 sunt corecte
   D. Dacă numai afirmația 4 este corectă
   E. Dacă toate afirmațiile sunt corecte sau nici o afirmație nu este corectă

3. Care din următoarele afirmații despre reglare sunt adevărate:
   1. prin intermediul procesului de reglare organismul își menține homeostazia
   2. reglarea menține ordinea sistemului
   3. pentru menținerea ordinii este nevoie de energie
   4. cu cât un sistem este mai organizat cu atât are nevoie de mai puțină energie
   5. prin intermediul procesului de reglare organismul este dependent de mediul înconjurător

Scanned with OKEN Scanner

4. Pentru desfăşurarea unui proces de reglare organismul are nevoie de următoarele:
   1. O anumită organizare a elementelor din care este format sistemul
   2. Un aport de substanţă
   3. Un aport de energie
   4. Un aport de informaţie
   5. Sistemul trebuie să dispună de un subsistem de comandă şi un subsistem de execuţie

5. Care din următoarele afirmaţii despre mecanismul de feedback sunt adevărate:
   1. organismul uman dispune de mecanisme de feedback la toate nivele: celular, tisular, organic
   2. mecanismele de feedback sunt suficiente pentru corectarea erorilor apărute prin acţiunea perturbatoare a mediului
   3. prin mecanismele de feedback organismul urmăreşte să-şi menţină stabilitatea indiferent de condiţiile de mediu
   4. mecanismul de feedback se bazează pe legarea elementelor în circuit închis
   5. mecanismele de feedback intervin numai în reglarea proceselor intracelulare

6. Care din u rmătoarele explicaţii cu privire la existenţa unui domeniu de normalitate sunt adevărate:
   1. indi. izii se deosebesc între ei din punct de vedere genetic
   2. modul de funcţionare a mecanismelor de control nu determină variaţii ale parametrilor fiziologici
   3. indivizii diferă în ceea ce priveşte experienţa lor de viaţă în interacţiunea cu mediul
   4. măsurarea parametrilor prin diferite mijloace poate introduce variaţii determinate de erori sau impreciziri metodei utilizate
   5. noţiunea de normalitate nu este influenţată de valorile culturale sau de realităţile biologice

<u>Întrebări tip asociere simplă</u>

Asociaţi caracteristicile de mai jos cu perioada corespunzătoare din evoluţia unei boli:

7. Apare când diminuă simptomele clinice specifice bolii şi durează până la vindecarea completă

Scanned with OKEN Scanner

8. Începe cu primele manifestări morbide, care pot fi datorate agentului patogen, cât şi fenomenelor reacţionale nespecifice
9. Durează de la apariţia tuturor manifestărilor bolii până la începutul declinului lor
10. Restabilirea deplină a funcţiilor tulburate şi dispariţia totală a leziunilor organice
11. Durează din momentul acţiunii agentului până când apar simptomele morbide manifeste

A. Perioada de latenţă
B. Perioada de invazie
C. Perioada de stare
D. Perioada de convalescenţă
E. Vindecarea

<u>Întrebări tip cauză-efect</u>

La întrebările cu DEOARECE răspundeţi după următorul model:

A. Dacă ambele afirmaţii sunt adevărate şi între ele există o relaţie cauză-efect
B. Dacă ambele afirmaţii sunt adevărate, dar între ele nu există relaţie cauză-efect
C. Dacă prima afirmaţie este adevărată, iar a doua este falsă
D. Dacă prima afirmaţie este falsă, iar a doua este adevărată
E. Dacă ambele afirmaţii sunt false

12. Homeostazia este frecvent menţinută prin mecanismul de feedback DEOARECE dacă elementele unui sistem sunt legate în circuit închis, atunci stabilitatea elementului reglat poate fi menţinută prin corectarea erorilor.

13. Organismul uman, prin mecanismele de feedback şi de feedbefore, dobândeşte o independenţă destul de mare faţă de mediu DEOARECE aceste mecanisme permit corectarea sau prevenirea tulburărilor cauzate de mediul înconjurător.

14. Moartea clinică durează 5-8 minute DEOARECE după această perioadă apar leziuni reversibile la nivelul sistemului nervos central.

15. Talia joasă reprezintă "normalitatea" pentru o populaţie de pigmei DEOARECE în această populaţie talia joasă este prezentă la majoritatea indivizilor.

Scanned with OKEN Scanner

Capitolul 2.

ETIOLOGIA GENERALĂ A BOLILOR

DEFINIȚIE

Etiologia studiază cauzele și condițiile de apariție a bolilor, termenul provine din cuvintele grecești *aitia* = cauză, *logos* = învățătură. Se poate deosebi o *etiologie generală*, care cercetează și clasifică principalele cauze și condiții de îmbolnăvire, și o *etiologie specială*, care studiază cauzele și condițiile de apariție a fiecărei boli.

CE ESTE UN COMPLEX ETIOLOGIC?

În fiecare boală se pot deosebi un *factor determinant* și o serie de *factori favorizanți*.

În producerea unei boli se asociază de cele mai multe ori o serie de factori, se vorbește de un *complex etiologic*. Dintre factorii implicați, rolul important revine doar unuia. De aceea, în fiecare boală se urmărește evidențierea relațiilor dintre cauză și condiții. Astfel, în fiecare boală se pot deosebi un *factor determinant* și o serie de *factori favorizanți*. De exemplu, în producerea tuberculozei se pot asocia o serie de condiții ca subalimentația, oboseala, frigul, unele afecțiuni care scad rezistența organismului (rujeola, tusea convulsivă), factorii ereditari; dar fără prezența bacilului Koch, boala nu se va produce niciodată.

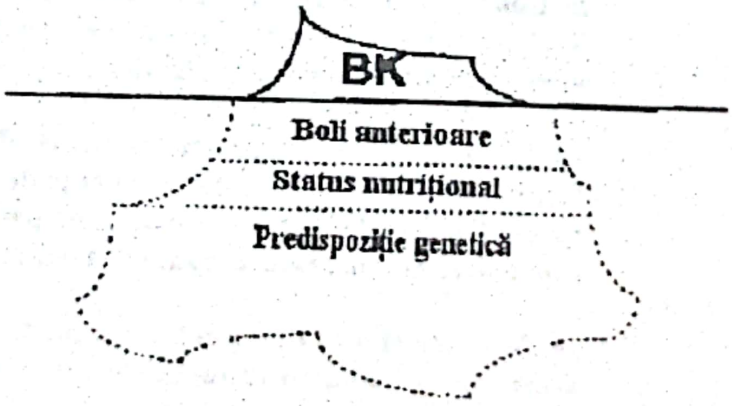


Fig. 1. Complexul etiologic al bolii tuberculoase

Scanned with OKEN Scanner

1. Factorii cauzali determinanţi pot fi unici sau multipli

Există afecţiuni în care factorul cauzal determinant este unic (monocauzale). De exemplu, bolile infecţioase (febră tifoidă, poliomielită). În alte boli, însă, prezenţa simultană a mai multor factori cauzali este obligatorie (boli pluricauzale). De exemplu, în patogenia aterosclerozei sunt implicaţi mai mulţi *factori de risc.*

Problema cauzalităţii în boală trebuie abordată de pe poziţia înţelegerii relaţiilor complexe ce există între organism, cu reactiviatatea lui, şi mediul ambiant. Ponderea unui factor poate fi stabilită numai prin raportarea lui la celelelate elemente ale complexului etiologic. De exemplu, carenţele alimentare sunt factori determinanţi pentru bolile carenţiale, dar constituie o condiţie favorizantă pentru activarea bacilului Koch.

2. Acelaşi agent poate determina stări de boală diferite în funcţie de reactivitatea organismului

Din cadrul factorilor favorizanţi, o subliniere specială trebuie făcută pentru predispoziţia condiţionată genetic, care este unul dintre factorii esenţiali ai îmbolnăvirii.

Există variaţii individuale considerabile în severitatea bolilor. De exemplu, la adulţii afectaţi de virusul hepatitei B, mulţi dezvoltă imunitate fără să devină bolnavi; unii fac boala cu o severitate medie şi puţini (10%) dezvoltă hepatită cronică, care progresează la ciroză.

3. Aceiaşi agent poate determina boli diferite

De exemplu, streptococul poate fi cauza unei angine, a erizipelului, a reumatismului articular acut, a scarlatinei, a unei septicemii.

4. Aceiaşi boală poate fi determinată de agenţi cauzali variaţi

De exemplu, meningitele, pneumoniile, anemiile etc. pot fi produse de diferiţi agenţi patogeni.

5. Unii agenţi sunt inofensivi prin ei înşişi, dar devin nocivi pentru anumiţi indivizi cu atopie.

De exemplu, polenul declanşează alergia doar la indivizii care reacţionează prin dezvoltarea reacţiilor de hipersensibilizare de tip I. Mai pot fi menţionate, stările patologice declanşate prin reflexe condiţionate: răul de avion, lipotimia etc.

CLASIFICAREA FACTORILOR ETIOLOGICI

Cauzele de boală au fost împărţite după mediul din care provin în *endogene* şi *exogene.*

FACTORI ENDOGENI

Progresele din ultimii ani au arătat convingător implicarea factorilor genetici în etiopatogenia bolilor. Deşi multe condiţii genetice sunt rare, sunt multe boli cunoscute şi în mod colectiv reprezintă o problemă frecventă. La aceasta se adaugă declinul

Scanned with OKEN Scanner

Factorul genetic intervine în bolile multi-factoriale, (ex. hipertensiunea arterială), precum şi în patogenia cancerului

relativ important al factorilor infecţioşi, evidenţierea componentelor genetice în bolile multifactoriale, (ex. hipertensiunea arterială), precum şi frecvenţa bolilor genetice ale celulelor somatice (ex. cancerul).

Clasificarea bolilor genetice

Bolile genetice se pot împărţi în 5 tipuri principale:

- Boli cromozomiale
- Boli genetice simple
- Boli multifactoriale
- Boli genetice mitocondriale
- Boli ale celulelor somatice

1. Bolile cromozomiale

În bolile cromozomiale există o alterare vizibil microscopic a unuia sau mai multor cromozomi, reprezentând mutaţii ce implică un mare număr de gene. Anomaliile cromozomiale se pot clasifica în 2 tipuri: constituţionale şi dobândite.

Tulburări cromozomiale constituţionale

Acestea sunt fie moştenite de la unul din părinţi, fie apar ca mutaţii *de novo* în timpul dezvoltării gameţilor (gametogeneză) sau embriogenezei timpurii. Mutaţia se regăseşte în toate celule organismului şi deoarece este prezentă şi în celulele germinale poate fi transmisă la generaţia următoare.

Tulburările cromozomiale dobândite

Acestea pot apare fie în timpul dezvoltării fetale sau, mai târziu, la nivelul celulelor care şi-au menţinut capacitatea de diviziune. Asemenea mutaţii cromozomiale dobândite afectează celula în care s-au produs şi progenitorii acesteia. Tulburări cromozomiale dobândite au fost descrise în diferite tipuri de leucemii sau tumori solide şi se presupune că ar contribui la dezvoltarea acestor leziuni.

Reprezintă fie câştigul, fie pierderea unui cromozom individual (*aneuploidie*) sau mai rar câştigul unui întreg set haploid de cromozomi (*triploidie,tetra ploidie*)

Erorile mitotice, rezultând prin câştigul sau pierderea cromozomilor în momentul diviziunii celulare, se produc cu o rată scăzută la toţi indivizii. Multe din aceste erori sunt letale pentru celulă, dar puţine sunt benigne şi se pot acumula cu vârsta.

Tipuri de boli cromozomiale

Tulburările cromozomiale se referă la o modificare fie în numărul de cromozomi, fie în structura cromozomului sau la tulburări în modul de transmitere a cromozomilor.

<u>Tulburări de număr</u>

Acestea implică fie câştigul, fie pierderea unui cromozom individual (cunoscută sub numele de *aneuploidie*) sau mai rar câştigul unui întreg set haploid de cromozomi rezultând *triploidie*

Scanned with OKEN Scanner

(n = 69) sau *tetraploidie* (n = 92). Aneuploidia poate fi reprezentată de un cromozom suplimentar, denumită *trisomie* (trei copii prezente) sau de pierderea unui cromozom, denumită *monosomie* (o singură copie prezentă). Monosomiile sau trisomiile care implică cromozomii sexuali sunt compatibile cu viaţa şi sunt de obicei asociate cu anomalii fenotipice de diferite grade. Aceasta se explică prin faptul că numai un singur cromozom X este activ transcris în fiecare celulă şi prin aceea că cromozomul Y conţine o cantitate mare de material inert. Clinic, cele mai frecvente tulburări ale cromozomilor sexuali sunt sindromul Klinefelter (XXY) şi sindromul Turner (X0).

Din contra, monosomiile sau trisomiile care afectează autozomii conduc de obicei la pierderea sau câştigul a unei cantităţi prea mari de informaţie genetică pentru a fi compatibilă cu viaţa. Totuşi, un număr de trisomii autozomale pot supravieţui după naştere. Dintre cele mai frecvente sunt trisomia 21 (sindromul Down), trisomia 18 (sindomul Edward), trisomia 13 (sindromul Patau).

Sunt reprezentate de o varietate de forme incluzând *deleţii* sau *inserţii* largi de material genetic, *duplicarea* segmentelor cromozomiale, *inversiuni* sau *translocaţii*.

<u>Tulburări de structură</u>

Acestea sunt reprezentate de o varietate de forme incluzând deleţii sau inserţii largi de material genetic, duplicarea segmentelor cromozomiale, inversiuni sau translocaţii.

Multe anomalii structurale produc dezechilibre cromozomiale ca urmare a câştigului sau pierderii de material. Acestea au ca urmare disfuncţii fizice sau mintale grave.

Translocaţiile sau inversiunile de material genetic pot să nu aibă efect fenotipic deoarece aceste rearanjamente nu conduc la câştig sau pierdere de material. Totuşi, asemenea rearanjamente pot duce prin recombinarea sau prin segregarea cromozomilor translocaţi în timpul meiozei la producerea unor gameţi inegali, cu profunde consecinţe asupra reproducerii.

În această afecţiune *ambii cromozomi* ai unei perchi sunt moşteniţi de la unul sau celălalt dintre părinţi

<u>Disomia uniparentală</u>

Această tulburare apare atunci când ambii cromozomi ai unei perchi sunt moşteniţi de la unul sau celălalt dintre părinţi. Origine parentală a cromozomului va determina expresia genelor acelui cromozom. Metilarea diferită a ADN-ului ar putea influenţa expresia funcţională în raport cu originea parenterală a materialului genetic. Cel mai bun exemplu de disomie uniparenterală este sindromul Prader-Willi. În acest sindrom deleţia braţului lung al cromozomului 15 (q11-q13) este întâlnită întotdeauna la cromozomul paternal. Cazurile în care nu apar deleţii sunt datorate disomiei uniparenterale, când sunt prezente două copii ale cromozomului 15 provenind de la mamă. Această observaţie sugerează ca prezenţa secvenţei q11-q13 a

Scanned with OKEN Scanner

cromozomului 15 provenind de la tată împiedică producerea fenotipului din sindromul Prader-Willi.

2. Bolile genetice simple (monogenice)

Bolile genetice simple sunt produse de mutaţii în unul sau în ambii membri ai perechilor de gene. Dacă mutaţia se produce în celulele ce formează gameţii, atunci mutaţia se va transmite produsului de concepţie şi va fi prezentă în toate celule individului afectat. Mutaţiile implicând o singură genă sunt, de obicei, rezultatul fie substituţiei unei singure baze cu o alta (cunoscute sub numele de *mutaţii punctiforme*), fie produse prin deleţia sau inserţia unei baze. Aceste mutaţii pot apare la nivelul regiunilor dintr-o genă care codifică proteine (*exoni*), la nivelul regiunilor care nu codifică proteine (*introni*) sau în apropierea elementele de control.

Bolile genetice simple pot apare prin *mutaţii de translaţie. mutaţii mis-sense, mutaţii non-sense.*

Mutaţiile care apar la nivelor exonilor afectează deseori natura proteinei. De exemplu, inserţia sau deleţie uneia sau a două perechi de baze va conduce la tulburarea citirii secvenţei ADN. Mutaţiile care apar prin acest mecanism sunt denumite *mutaţii de translaţie.* O mutaţie punctiformă poate altera codul unui triplet de baze (*codon*) şi să conducă la înlocuirea unui aminoacid prin altul în produsul proteic final. Aceste sunt denumite *mutaţii mis-sense* şi dacă se produc într-o zonă critică pot determina modificări importante în funcţia proteinei codificate. O mutaţie punctiformă poate, de asemenea, să modifice un codon al unui aminoacid într-un codon stop rezultând o terminare prematură a sintezei proteice şi un produs proteic trunchiat. Astfel de mutaţie este denumită *mutaţie non-sense.*

Bolile genetice simple prezintă transmitere me ndeliană, putând fi *X-lincate sau autozomale.* Transmiterea poate fi *dominantă* sau *recesivă.*

Mutaţiile la nivelul regiunilor de control pot duce la o marcată reducere sau la o lipsă totală a transcripţiei, aşa cum se întâmplă în unele cazuri de anemie hemolitică. Mutaţiile punctiforme la nivelul intronilor pot duce la o îmbinare deficitară a secvenţelor implicate. Aceasta afectează mai departe formarea ARN mesager necesar pentru sinteza proteică.

Tipuri de transmitere

Majoritatea bolilor determinate de o singură genă prezintă o transmitere mendeliană. Bolile pot fi *X-lincate* (gena afectată se află pe cromozomul X) sau *autozomale* (gena afectată se află pe unul din cromozomii 1-22). Transmiterea poate fi *dominantă*, necesitând o mutaţie numai pe una din copiile unei gene, sau *recesivă*, când mutaţia ambelor perechi de gene este necesară.

3. Bolile multifactoriale

În cadrul acestor boli (ex. hipertensiunea arterială, diabetul zaharat, boli tiroidiene) un individ devine susceptibil la un agent de mediu prin acţiunea uneia sau mai multor gene.

Scanned with OKEN Scanner

4. Boli genetice mitocondriale

Mitocondriile au propii lor cromozomi care sunt toţi derivaţi din ovul şi astfel prezintă o ereditate pe linie maternă. AND-ul mitocondrial codifică enzimele implicate în fosforilarea oxidativă, iar mutaţiile afectează în primul rând organele puternic dependente de producerea de energie: sistemul nervos central, muşchiul scheletic, muşchiul cardiac, ficatul şi rinichiul.

5. Bolile celulelor somatice

Aceste boli (ex. cancerul) apar după concepţie şi astfel ele nu sunt moştenite, deşi acţionează tot prin modificarea ADN-ului.

FACTORI EXOGENI

Factorii exogeni pot fi clasificaţi în factori: fizici, chimici, infecţioşi, imunologici, psiho-sociali.

1. Factorii fizici

Aceştia includ traumatismele, căldura, frigul, electricitatea, iradierea, modificările rapide ale presiunii atmosferice şi mişcarea diferitelor vehicule. În toate situaţiile leziunea este produsă de o rată înaltă de transmitere a formelor particulare de energie (kinetică, radiantă, etc.) de la sau spre organism.

a) Agenţii mecanici (traumatisme, tăieri, înţepări etc.)

Au ca element caracteristic producerea distrucţiilor tisulare (crush syndrome), excitarea anormală a sistemului nervos, fracturi şi infectarea zonei respective; manifestările locale pot fi asociate uneori cu tulburări generale, care pot căpăta o importanţă primordială prin instalarea şocului (şoc traumatic).

b) Agenţii termici

Căldura sau frigul excesiv pot conduce la leziuni morfologice locale, precum şi la modificări generale.

Variaţiile excesive ale temperaturii ambiante (frigul sau căldura) vor determina modificări locale şi generale.

Căldura (flăcări, gaze incandescente, vapori supraîncălziţi etc.) determină local modificări de tip inflamator ce pot ajunge la arsură (plăgi arse). Când acestea depăşesc 15% din suprafaţa corpului, tulburările generale pot fi foarte grave constituind boala arşilor.

Frigul – acţiunea locală determină degerătura. Modificările biochimice, vasculare şi nervoase locale, vor antrena leziuni morfologice ce pot evolua până la ulceraţii, necroză, escare. Acţiunea generală este într-o primă etapă de stimulare a proceselor metabolice şi deci a termogenezei, urmată de faza de depresiune, cu scăderea arderilor, a temperaturii corporale şi tulburarea gravă a activităţii SNC; în cazurile grave se instalează somnolenţa, coma şi moartea.

c) Electricitatea

Se pot produce leziuni locale (arsuri) şi tulburări generale, circulatorii, respiratorii şi nervoase mai puţin grave sau foarte grave, în funcţie de voltaj şi mai ales de amperaj. Se presupune că

Scanned with OKEN Scanner

se produc fenomene de electroliză în ţesuturi cu transformarea curentului electric în energie calorică.

d) Energia radiantă

Toţi suntem supuşi radiaţiilor – *radiaţia cosmică*, *radiaţia naturală* din pământ şi aer, *radiaţia de fond* din armele nucleare şi prin utilizarea radiaţiilor şi materialelor radioactive în industrie şi în medicină. La acestea se adaugă scăpările accidentale din sursele de energie nucleară, cum ar fi în accidentul de la Cernobîl.

Radiaţiile pot fi *ionizante* sau *neionizante*, iar radiaţiile ionizante sunt radiaţii electromagnetice (radiaţiile X sau γ), particulele încărcate (electroni, protoni, nuclei) şi particule neîncărcate (neutroni)

Efectele majore ale radiaţiilor ionizante se manifestă prin alterarea ADN, conducând la cancerogeneză sau teratogeneză.

Radiaţiile produc leziunea celulelor şi ţesuturilor prin transferul energiei lor la aceste ţesuturi în momentul străbaterii lor.

Leziunile induse de radiaţii sunt leziuni prin *excitaţie* sau prin *ionizare*. Leziunile produse de razele UV sunt un exemplu de leziuni produse prin excitaţie, dar cele mai multe leziuni produse de radiaţii au ambele componente. Efectul radiaţiilor poate fi *direct*, cu lezarea mai multor locuri sau molecule specifice în celule. Efectul poate fi şi *indirect*, radiaţiile ionizante producând radioliza apei cu generarea radiacalului liber hidroxil ($OH^{\cdot}$), care va produce lezarea membranei celulare, acizilor nucleici şi enzimelor celulare.

Efectele majore ale radiaţiilor ionizante se manifestă prin alterarea ADN (inhibarea diviziunii, reparaţie aberantă), conducând la cancerogeneză sau teratogeneză. Clinic, efectele ale iradierii se pot observa la nivelul pielii (eritem, edem), plămânilor (fibroză interstiţială), tractului gastro-intestinal (ulceraţii, fibroza peretelui), gonadelor (distrugerea celulelor germinale, atrofia gonadelor şi fibroză), sângelui (trobocitopenie, granulocitopenie, anemie, limfopenie).

e) Agenţi meteorologici

Întregul complex de variaţii meteorologice influenţează funcţiile organismului fără a putea şti întotdeauna căruia dintre factori trebuie atribuite tulburările produse. Anomaliile presiunii atmosferice ambiante determină boli prin hipobarism sau prin hiperbarism.

Anomaliile presiunii atmosferice ambiante determină boli prin *hipobarism* sau prin *hiperbarism*.

Scăderea presiunii atmosferice (boala înălţimilor, rău de munte)

Pe măsură ce creşte altitudinea, scade cantitatea şi presiunea O_2 din aer. Apar tulburări care vor fi cu atât mai accentuate cu cât ascensiunea este mai rapidă şi altitudinea mai mare. Scăderea presiunii O_2 alterează în primul rând funcţia celulelor scoarţei cerebrale, cele mai sensibile la hipoxie.

Creşterea presiunii atmosferice (boala chesonului)

Omul suportă presiuni de 5-7 atmosfere fără tulburări marcate (ex. bradipnee, bradicardie). Experimental oamenii au fost

Scanned with OKEN Scanner

antrenaţi să suporte presiuni până la 20 şi chiar 35 atmosfere. Tulburările grave apar însă când se revine brusc la presiunea normală şi nu treptat (artralgii, mialgii, lipotimii). Acestea se produc ca o consecinţă a degajării azotului dizovat sub formă de bule gazoase care produc diverse embolii (cerebrale, cardiace etc.)

f) Factorii de mişcare (kinetozele)

Sunt tulburări provocate de condiţiile de mişcare a diverselor vehicule (automobil, tren, avion, vapor). Polisimptomatolgia reprezenată prin tulburări cardiovasculare, respiratorii, digestive (greaţă, vărsături), hipotonie musculară se explică prin excitarea receptorilor vestibulari de la nivelul canalelor semicirculare. Stimulii anormali ajung prin ramura vestibulară la nucleul vestibular din bulb care prin conexiunile cu alţi centri nervoşi din cerebel sau hipotalamus explică simptomatologia produsă.

2. Factorii chimici

Odată cu utilizarea unui număr tot mai mare de agenţi chimici , cum ar fi medicamentele, agenţii utilizaţi în procesele industriale, în agricultură şi în casă, leziunile determinate de agenţii chimici au devenit foarte obişnuite.

Factorii chimici exogeni pot fi *factori alimentari,* (deficite cantitative sau calitative), *factori terapeutici* (iatropatologie), *factori toxici* şi *droguri.*

Factorii chimici pot fi divizaţi în *exogeni* şi *endogeni.* Factorii chimici exogeni pot pătrunde în organism prin inhalare, ingerare sau absorbţie. În funcţie de calitatea lor factorii chimici exogeni pot fi clasificaţi în substanţe necesare vieţii (boli carenţiale), alimente (deficite cantitative sau calitative), agenţi terapeutici (iatropatologie), substanţe nocive, pesticide, ierbicide, droguri.

Factorii chimici endogeni rezultă din vicieri ale metabolismului, absorbţii anormale la nivelul tubului digestiv sau/şi din insuficienţa eliminării lor.

Factorii chimici ar putea fi implicaţi în lezarea celulară prin acţiunea asupra unor funcţii vitale ale celulei cum ar fi: permeabilitatea membranară, homeostazia osmotică, integritatea unei enzime sau a unui cofactor.

a) Factorii alimentari

<u>Bolile carenţiale</u>

Se caracterizează prin semnele sau simptomele specifice datorate reducerii concentraţiei tisulare de nutriment. De exemplu, în deficienţa de fier, iod sau vitamine.

<u>Bolile datorate tulburărilor de aport proteino-caloric</u>

Tulburările pot apare în sensul creşterii sau scăderii aportului proteino-caloric.

Malnutriţia

Aceasta are ca efect principal o reducere a ratei de creştere, iar modificările tisulare apar târziu în evoluţia bolii. Deoarece rata dezvoltării tisulare şi creşterea sunt rapide în prima perioadă a vieţii, stările de deficienţă sunt observate cel mai adesea în perioada copilăriei.

Scanned with OKEN Scanner

În malnutriția protein-calorică există o marcată predispoziție la infecții intercurente, tuberculoză și infecții virale. În plus, organisme care în mod obișnuit nu sunt patogene pot depăși bariera gastrică sau intestinală producând diaree cronică. Riscul crescut al infecțiilor pare să fie datorat efectului malnutriției asupra sistemului imun.

Obezitatea

Aceasta reprezintă rezultatul excesului nutrițional. Supraponderea este definită ca o depășire a greutății normale cu peste 10%, iar obezitatea cu peste 20% a valorilor normale.Obezitatea reflectă dezechilibrul dintre aportul și consumul de energie. Principalele motivele ale acestui dezechilibru sunt aportul excesiv, realizat într-un mod prelungit, datorită stilului de viață sau factorilor psihologici; reducerea consumului de energie datorită sedentarismului și reducerea termogenezei.

Obezitatea marcată produce o creștere a morbidității și mortalității prin asocierea ei cu numeroase afecțiuni, cele mai importante fiind: hipertensiunea arterială, hiperlipidemia, accelerarea procesului de ateroscleroză, diabet zaharat noninsulinodependent, colelitiază și osteoartrită.

b). Factorii terapeutici

Efecte secundare ale medicamentelor

Efectele secundare ale medicamentelor sunt cauze frecvente de spitalizare. Ele pot fi incidentale, pot fi produse prin autointoxicare sau apar ca o consecință a dependenței medicamentoase.

Reacțiile secundare pot fi previzibile sau imprevizibile.

Reacțiile secundare previzibile

Factorii terapeutici determină îmbolnăvirea prin efectele lor secundare, *teratogene*, *rezistența* sau *dependența* medicamentoasă.

Acest tip de reacție depinde de doză și au o mortalitate scăzută. Efectele sunt datorate unei acțiuni exagerate, dar altfel cunoscută a medicamentului (ex. accidente hemoragice produse prin utilizarea aspirinei). Efecte adverse similare pot fi uneori produse la animalele experimentale și, astfel, mecanismul poate fi investigat.

Multe medicamente își exercită efectul lor terapeutic după transformarea lor lor în metaboliți activi. Astfel, dacă rata de metabolizarea este intensificată de un tratament concomitent cu un alt medicament, leziunile tisulare pot să se producă la doze mai mici.

Reacțiile secundare imprevizibile

Acest tip de reacții sunt rare, nu pot fi prevăzute, nu depind de doză și au o mortalitate relativ crescută. Reacțiile adverse din această categorie nu pot fi explicate pe baza proprietăților farmacologice ale medicamentului. Mecanismul implicat nu este

Scanned with OKEN Scanner

bine înţeles şi reacţiile nu sunt reproductibile în experimentele pe animale. Reacţiile impredictibile apar la indivizi susceptibili, iar această susceptibilitate poate fi datorată unei deficienţe enzimatice (ex. anemia hemolitică indusă de medicamente în deficitul de glucozo-6-fosfodehidrogenază, G-6-PD) sau unui răspuns imunologic anormal. Medicamentele şi/sau metaboliţii lor acţionează ca un alergen sau o haptenă şi iniţiază o reacţie de hipersensibilitate (ex. anafilaxia – tipul I de hipersensibilizare - la penicilină sau tipul III de hipersensibilizare la sulfonide).

Lezarea embrionului sau fătului produsă de medicamente

Efectul teratogen al medicamentelor poate afecta dezvoltarea organismului în orice fază de evoluţie din perioada sa prenatală. Acţiunea nocivă a medicamentelor asupra produsului de concepţie este suficient de distinctivă pentru a diagnostica expunerea la medicament. De exemplu, focomelia (scurtarea extremităţilor) a fost produsă prin utilizarea Talidomidei (un sedativ) la sfârşitul anilor '50 şi începutul anilor '60. Tetraciclina acţionează ca un agent chelator şi poate interfera cu creşterea osoasă a fătului. Se depozitează în oase şi dinţi, producând o coloraţie gălbuie a dinţilor de lapte.

Rezistenţa la medicamente

Fenomenul rezistenţei dobândite a bacteriilor la antibiotice este bine cunoscut. Recent a fost descoperită o formă specială de rezistenţă, care apare în tumori: rezistenţa multimedicamentoasă. Aceasta se caracterizează prin rezistenţa încrucişată la o largă varietate de medicamente citotoxice hidrofobice. Reducerea acumulării intracelulare de medicament este cauzată de creşterea expresiei genei care codifică proteina membranară P-glicoproteina, aceasta prevenind accesul medicamentului la situsurile intracelulare.

Dependenţa medicamentoasă

Dependenţa medicamentoasă este un fenomen comportamental caracteristic cauzat de administrarea cronică a medicamentelor şi drogurilor cu acţiune centrală, cum ar fi morfina, barbituricele, alcoolul şi cocaina.

Administrarea repetată a unor asemenea droguri alterează comportamentul, care este caracterizat prin necesitatea de a continua adminstrarea drogului. Această dorinţă poate fi asociată cu apariţia *sindromului de abstinenţă*, care apare la oprirea drogului.

Dependenţa fizică este un răspuns adaptativ la administrarea repetată de medicamente. Apare o toleranţă la efectele acute ale medicamentelor producătoare de dependenţă, prin adaptarea mecanismelor centrale afectate de medicament.

Scanned with OKEN Scanner

c) Factorii toxici

Intoxicaţia cu plumb

Plumbul produce leziuni prin legarea sa de grupările disulfidice din proteine, alterând structura lor terţiară. Ţesuturile ţintă pentru plumb sunt sângele, sistemele nervos, gastro-intestinal şi renal.

Cel mai frecvent intoxicaţia cu plumb se produce prin acumulare lentă până la atingerea nivelelor toxice. Plumbul produce leziuni prin legarea sa de grupările disulfidice din proteine, inclusiv enzime, alterând structura lor terţiară. Ţesuturile ţintă pentru plumb sunt sângele, sistemele nervos, gastro-intestinal şi renal. La adulţi apar colici abdominale, oboseală şi cefalee, iar la copii intoxicaţia poate rămâne mult timp nemanifestă până în momentul unei crize encefalopatice catastrofale.

La copii, excesul de plumb interferă cu dezvoltarea şi calcificarea cartilagiilor şi traveelor osoase la nivelul epifizelor, plumbul determinând creşterea densităţii osoase.

Intoxicaţia cu monoxid de carbon (CO)

CO acţionează ca un asfixiant sistemic. Hemoglobina prezintă o afinitate de 200 ori mai mare pentru CO decât pentru oxigen. Rezultă carboxihemoglobina care este incapabilă se transporte oxigenul şi, mai mult, afectează eliberarea oxigenului din oxihemoglobină. Hipoxia sistemică apare când 20 – 30% din hemoglobină este saturată cu CO, iar starea de inconştienţă şi moartea apar când saturaţia este de 60 – 70%.

d) Alcoolul, tutunul şi drogurile

Aceste substanţe chimice sunt discutate separat pentru a sublinia problemele foarte frecvente pe care utilizarea acestor substanţe la implică: adicţia, sevrajul, dependenţa psihologică. Adicţia este definită ca o stare de dependenţă faţă de o anumită substanţă şi poate fi psihologică, psihică sau ambele.

Dependenţa psihică reprezintă o perpetuare condiţionată a unui comportament atâta timp cât abuzul de substanţă este recompensat printr-o plăcere aşteptată şi este întărit prin utilizarea ulterioară.

Dependenţa fizică este rezultatul dezvoltării toleranţei la substanţă ca urmare a tulburărilor metabolice şi a rezistenţei fiziologice la o cantitate dată de substanţă.

Dependenţa fizică devine evidentă atunci când este întreruptă administrarea substanţei, ceea ce conduce la sindromul de abstinenţă (sevraj). Cantităţi sporite de substanţă sunt necesare pentru a produce acelaşi efect, deoarece organismul se adaptează prin creşterea nivelului de toleranţă. De exemplu, enzimele degradative pot metaboliza cantităţi mai mari de substanţă într-un timp mai scurt.

Dependenţa fizică poate conduce eventual la un consum excesiv de drog, cu modificări treptate atât ale personalităţii, cât şi ale capacităţii de muncă.

Scanned with OKEN Scanner

Substanţe care în general nu sunt considerate a fi droguri (ex. cafeina) pot, de asemenea, conduce la dependenţă fizică şi psihologică (adicţie).

Etanolul

Efectele ingestiei acute de alcool se manifestă asupra SNC, dar utilizarea cronică afectează şi alte organe. După ingestie, alcoolul este absorbit nealterat din stomac şi intestinul subţire. El este apoi distribuit la toate organele şi ţesuturile organismului în proporţie directă cu nivelul sanguin. Cea mai mare parte din alcoolul din sânge este transformată în acetaldehidă la nivelul ficatului, iar aceasta este mai departe metabolizată de către acetaldehid-dehidrogenaza. Metabolizarea unor nivele scăzute de alcool implică activitatea alcool dehidrogenazei, pe când nivelele crescute activează sistemul P-450 microsomal. Deoarece nivelele sanguine ridicate de alcool cresc activitatea acestui sistem, şi alte substanţe metabolizate prin acelaşi mecanism sunt mai rapid oxidate (ceea ce, uneori, conduce la produşi cu o toxicitate crescută). Aceasta explică parţial toxicitatea anumitor droguri la alcoolici. Acetaldehida, metabolitul principal al alcoolului, este un compus foarte reactiv şi se presupune că mediază leziunile tisulare din alcoolism.

Alcoolismul acut se manifestă, în special, la nivelul sistemului nervos central (efect depresant), iar alcoolismul cronic este responsabil de alterări morfologice în toate organele şi ţesuturile, în special, în ficat (ciroză) şi stomac (gastrită, ulcer gastric). Acetaldehida mediază leziunile tisulare din alcoolism.

Alcoolismul acut se manifestă, în special, la nivelul sistemului nervos central (efect depresant), dar poate produce şi tulburări hepatice şi gastrice care sunt reversibile.

Alcoolismul cronic este responsabil de alterări morfologice în toate organele şi ţesuturile, în special, în ficat (ciroză) şi stomac (gastrită, ulcer gastric).

Tutunul

În societatea contemporană tutunul este tot mai puţin tolerat, existând acum spaţii speciale destinate fumătorilor. Aceasta se explică prin evidenţierea tot mai pregnantă a efectelor nocive ale fumatului activ, dar şi a celui pasiv, prin care se înţelege inhalarea aerului contaminat cu fum de ţigară. Deşi presiunea societăţii este din ce în ce mai mare, nicotina din tutun este foarte adictivă, şi mulţi indivizi nu reuşesc să renunţe la fumat.

Fumatul se asociază cu multe efecte nocive dintre care cele mai frecvente sunt: neoplazii (bronşic, gastric), infarctul de miocard, ateroscleroza, accidente vasculare cerebrale, bronşită cronică, emfizem pulmonar, arterită.

Toate formele de tutun conţin toxine (ex. CO) şi carcinogene. Se estimează că circa 40 de carcinogene sunt prezente în fumul de ţigară.

Fumatul se asociază cu multe efecte nocive dintre care cele mai frecvente sunt: carcinomul bronşic (mai ales, cel cu celule scuamoase), cancerul gastric, esofagian, pancreatic, renal, de vezică, limfoame. Pe lângă neoplazii fumatul se mai asociază şi cu un risc ridicat de infarct de miocard, insuficienţă cardiacă

Scanned with OKEN Scanner

congestivă, ateroscleroză, accident vascular cerebral, bronşită cronică şi emfizem pulmonar, boli vasculare periferice.
Efectele fumatului pasiv includ: astmul bronşic (incidenţa astmului în copilărie este mai mare la copii a căror părinţi fumează), iritaţiile (toxinele din fumul de ţigară irită mucoasele de la nivelul ochilor şi nasului), cancerul (dezvoltarea cancerului este în relaţie de directă proporţionalitate cu durata de exounere la fumul de ţigară; aceata explică incidenţa mare a cancerului la soţiile fumătorilor).

Cocaina, heroina şi marijuana sunt cele mai utilizate substanţe psihedelice. Pe lângă acţiunea lor psihoactivă, drogurile conduc şi la numeroase efecte secundare: tulburări ale sistemului nervos central, cardiovasculare, pulmonare etc.

Drogurile

Cocaina

Cocaina este un alcaloid extras din frunzele de coca, care produce o euforie intensă, ceea ce o face una din cele mai utilizate substanţe din grupul drogurilor.
În cazul intoxicaţiei acute, cele mai importante efecte fizice ale cocainei sunt manifestate la nivel cardiovascular şi sunt expliacte printr-un efect simpato-mimetic al drogului. Cocaina acţionează, de asemenea, prin facilitarea neurotransmiterii atât la nivelul sistemului nervos central (blochează recaptarea dopaminei), cât şi la nivelul terminaţiilor nervoase adrenergice (blochează recaptarea norepinefrinei). Efectul net al acumulării acestor doi neurotransmiţători este un exces de stimulare.

Heroina

Heroina este un opioid (înrudit cu morfina) derivat din planta de mac. Are o acţiune scurtă, aşa încât trebuie luată la intervale scurte pentru a preveni sindromul de abstinenţă. Efectele sunt variate şi includ euforie, halucinaţii, somnolenţă şi sedare. Heroina are un spectru larg de efecte secundare (complicaţii pulmonare, infecţioase, cutanate, renale). Administrarea intravenoasă prezintă riscul transmiterii unor boli cum ar fi hepatita şi SIDA.

Marijuana

Este cel mai utilizat drog. Este produs din frunzele de Cannabis sativa, care conţin o substanţă psihoactivă. Cele mai importante consecinţe ale consumului îndelungat de marijuana sunt bronşita cronică şi neoplaziile.

3. Factorii infecţioşi

Există o relaţie între microorganism şi gazdă care nu este în mod necesar nocivă şi care poate fi avantajoasă. De exemplu, variate bacterii, relativ fără nocivitate, colonizează pielea omului şi ajută, în acest fel, la excluderea unor bacterii mai virulente. De asemenea, reabsorbţia pigmenţilor biliari din intestin şi producerea vitaminei K depind de activitatea metabolică a florei

Scanned with OKEN Scanner

intestinale. Aceşti locuitori normali ai pielii şi mucoaselor sunt numiţi *comensali*. Alte microorganisme parazite sunt mai puţin adaptate şi pot prin lezarea gazdei să pună în pericol propria lor supravieţuire. Astfel de paraziţi se numesc *patogeni*; aceştia pot fi: virusuri, bacterii, fungi, protozoare şi metazoare.
Distincţia dintre comensali şi patogeni nu este absolută, mulţi comensali (*potenţial patogeni*) nefiind nocivi atâta vreme cât mecanismele de apărare ale organismului funcţionează normal. În stările de imunodeficienţă, de exemplu, mulţi microbi lipsiţi de nocivitate în mod normal, pot determina "infecţii oportuniste". În mod similar, o alterare a mecanismelor locale de apărare, chiar la un individ normal, poate permite germenilor comensali să producă infecţii severe. Un astfel de exemplu este infecţia cu Escherichia coli, care locuieşte în intestin; bacteriile pot fi introduse în tractul urinar prin sondaj vezical, producând infecţii piogene severe.

Tipuri de infecţie

De-a lungul istoriei, bolile infecţioase au fost cauza majoră de moarte în lume, iar eliminarea sau reducerea incidenţei multor infecţii importante a contribuit în mod semnificativ la alungirea perioadei de viaţă în ţările civilizate.

Spectrul bolilor infecţioase este carcteristic fiecărei perioade istorice. Unele boli infecţioase, altă dată frecvente au devenit rare (difteria, poliomielita), iar boli infecţioase noi sunt tot mai frecvente (SIDA).

Printre factorii care au participat la scăderea frecvenţei sau dispariţia unor boli infecţioase se numără: îmbunătăţirea igienei, nutriţiei şi condiţiilor de locuit, imunizarea profilactică şi chimioterapia antibacteriană.
În ciuda acestor avantaje majore, bolile infecţioase sunt încă de o considerabilă importanţă. Ele rămân principala cauză de moarte în multe ţări tropicale şi subtropicale. Chiar în ţările unde infecţiile au fost mult reduse, mai rămân multe probleme. Răceala comună este la fel de frecventă ca de obicei şi infecţiile virale ale tractului respirator sunt cauza majoră a absenteismului din şcoli, birouri, fabrici.
Creşterea volumului şi vitezei călătoriilor a condus la riscul epidemiilor de gripă, holeră, etc. Folosirea pe scară largă a antibioticelor a dus la răspândirea bacteriilor patogene rezistente, în special în spitale. Tipul de boli contagioase se schimbă constant. Unele boli odată frecvente, sunt acum rare în ţările dezvoltate (difteria, poliomielita) şi incidenţa tuberculozei a scăzut. Totuşi, au apărut noi şi importante infecţii. Acestea sunt fie boli nerecunoscute anterior, deoarece agentul cauzal nu fusese identificat (ex. enterita cu Campilobacter) sau infecţii total noi care nu au fost prezente în trecut (ex. sindromul imunodeficienţei dobândite, SIDA).
Mai mult, există un număr important de boli care ar putea fi eventual produse de infecţii. De exemplu, artrita reumatoidă,

Scanned with OKEN Scanner

scleroza multiplă, colita ulcerată şi sarcoidoza. Virusurile sunt, probabil, importanţi factori cauzali ai unor neoplasme limfoide, dovezile fiind puernice pentru limfomul Burkitt şi leucemia cu celule T. De asemenea, este posibil ca virusul hepatitei B să fie un factor cauzal în cancerul celulelor hepatice.

Un grup nou de agenţi transmisibili a fost de curând identificat. Este vorba de agenţii transmisibili neconvenţionali sau prionii. Bolile produse de prioni (ex. encefalopatia acută spongiformă transmisibilă), componentul major al produselor infecţioase nu este reprezentat de acizii nucleici, ci de o proteină a gazdei (PrP), care capătă proprietăţi fizico-chimice noi, în special o rezistenţă la proteinkinaza K. Proteina patologică se acumulează în ţesuturile infectate, mecanismul ei de acţiune nefiind pe deplin cunoscut, dar este legat de transconfigurarea proteinei PrP fie prin interacţiunea directă între proteinele normale prezente la suprafaţa celulei şi proteinele inoculate, fie prin intermediul mecanismelor ce conduc la o repliere patologică a proteinelor.

4. Factorii imunologici

Dezvoltarea imunităţii este esenţială pentru protecţia împotriva microorganismelor. Totuşi, ca urmare a reacţiei anticorpilor cu microbii, paraziţii şi produsele lor toxice pot rezulta efecte nocive, atât locale cât şi generalizate. De asemena, sistemul imun nu poate distinge între materiale antigenice care sunt dăunătoare organismului şi cele care nu sunt, boala putând apărea ca urmare a reacţiilor imune cu fiecare din aceste tipuri de antigene. Asemenea reacţii de hipersensibilitate sunt numeroase şi complexe. Exemplele locale includ febra de fân, astmul, urticaria, pe când hipersensibilitatea la multe materiale străine (cum ar fi penicilina şi alte medicamente) poate produce reacţii generalizate, uneori fatale. De asemenea, reacţiile de hipersensibilitate prin implicarea anticorpilor sau limfocitelor T pot determina distrugerea unor celule ale organismului. Exemplele includ tiroiditele cronice, care în mod obişnuit progresează spre hipotiroidie, şi distrugerea excesivă a globulelor roşii în anemia hemolitică autoimună.

Bolile imunologice pot fi provocate printr-un *exces* de răspuns imun (bolile alergice, bolile autoimune), sau printr-un *deficit* de apărare imună (deficienţe imune ereditare sau dobândite).

Un alt grup de tulburări sunt deficienţele imune, când pacientului îi lipseşte apărarea împotriva microorganismelor. Deficienţele imune pot rezulta din anomalii ale dezvoltării fetale, pot fi un efect al unor boli câştigate (ex. SIDA), sau pot fi induse prin terapia imunosupresivă.

Scanned with OKEN Scanner

5. Factorii pshiho-sociali

Stresul psihic contribuie la următoarele tipuri de boli: *mintale*, *psihosomatice* şi *de adicţie*.

Stresul psihic impus de condiţiile vieţii, în special în comunităţile cu tehnologie avansată, contribuie la următoarele tipuri de boli: *mintale*, *psihosomatice* şi *de adicţie*. În bolile mintale dobândite, cum ar fi depresia, nu au fost descoperite modificări structurale sau biochimice specifice. Bolile psihosomatice includ ulcerul peptic, hipertensiunea, boala coronariană ischemică; cauza principală de producere a acestora fiind asocierea a 3 condiţii: anxietatea, suprasolicitarea şi frustarea. Bolile de adicţie sunt datorate alcoolului, drogurilor şi fumatului. Mortalitatea şi morbiditatea la persoanele care sunt supuse fumatului, alcoolismului sau drogurilor psihoactive este mult mai importantă decât cea rezultată din combinarea factorilor de mediu întâmplători. Iradierea, poluarea aerului, expunerea la substanţe industriale sunt pericole minore comparativ cu cele pe care oamenii doresc să-şi le aducă singuri.

CLASIFICAREA BOLILOR IN FUNCTIE DE INTERRELAŢIA DINTRE FACTORII ETIOLOGICI

În funcţie de gradul participării factorilor genetici şi ecologici (fig.1) se poate stabili o succesiune a entităţilor morbide:

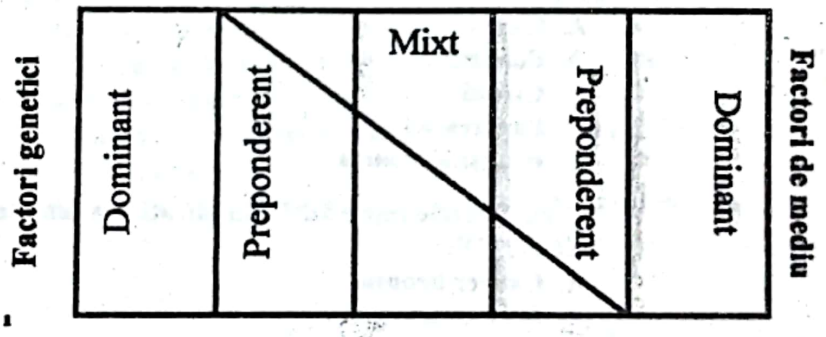


Fig.1. Reprezentarea schematică a raportului dintre factorii genetici şi cei ecologici

1. **Boli cu determinism genetic pur**
   În cadrul acestor boli genotipul singur es răspunzător de tabloul clinic (ex. boli cromozomiale, mutaţii genetice cu efecte majore – hemofilia, acondroplazia).
2. **Boli cu determinism genetic predominant**
   Acestea devin evidente în anumite condiţii de mediu (ex. deficitul de G-6-PD eritrocitară, deficitul de colinesterază).

Scanned with OKEN Scanner

3. **Boli cu etiologie mixtă**
   Aceste boli au un determinism multifactorial (ex. psihozele majore, coronaropatiile cu debut precoce, bolile reumatismale degenerative, diabetul, hipertensiunea).
4. **Boli cu determinism ecologic predominant**
   Evoluţia acestor boli este influenţată de genotip (ex. bolile infecţioase).
5. **Boli cu determinism ecologic pur**
   Asemenea boli (ex. intoxicaţii, traumatisme) rezultă prin acţiunea factorului de mediu şi nu sunt influenţate de genotip.

TESTE

Întrebări tip complement simplu

1. Efectele toxice ale alcoolului sunt mediate de principalul său metabolit:

A. Benzaldehida
B. Acidul acetilacetic
C. Acetaldehida
D. Formaldehida
E. Acetona

2. Următoarele reprezintă complicaţii ale alcoolismului cu o EXCEPŢIE:

A. Gastrită
B. Polinevrită
C. Ciroză
D. Pancreatită
E. Bronşită cronică

3. Următoarele reprezintă complicaţii ale fumatului cu o EXCEPŢIE:

A. Cancer bronşic
B. Glomerulonefrită
C. Infarct de miocard
D. Accident vascular cerbral
E. Bronşită cronică şi emfizem pulmonar

Întrebări tip complement grupat

La următoarele întrebări răspundeţi după modelul de mai jos:

A. Dacă afirmaţiile 1, 2 şi 3 sunt corecte
B. Dacă afirmaţiile 1 şi 3 sunt corecte
C. Dacă afirmaţiile 2 şi 4 sunt corecte
D. Dacă numai afirmaţia 4 este corectă
E. Dacă toate afirmaţiile sunt corecte sau nici o afirmaţie nu este corectă

Scanned with OKEN Scanner

4. Care din următoarele afirmaţii despre factorii chimici sunt adevărate:

1. **Efectele secundare ale medicamentelor sunt cauze rare de spitalizare**
2. **Aspirina determină efecte secundare previzibile şi imprevizibile**
3. **Talidomida este cunoscută ca având efect de inhibare a măduvei hematogene**
4. **Rezistenţa bacteriilor la antibiotice reduce eficienţa utilizării acestora**
5. **Barbituricele nu determină dependenţă medicamentoasă**

5. Care din următoarele afirmaţii despre factorii infecţioşi sunt adevărate:

1. **Prionii reprezintă agenţi transmisibili neconvenţionali**
2. **Virusurile sunt implicate în patogeneza cancerelor**
3. **Ulcerul duodenal este determinat de infecţia cu Helicobacter pylori**
4. **Faţă de tecut, răceala apare cu o incidenţă scăzută**
5. **Tuberculoza a fost eradicată**

6. Care din următoarele afirmaţii despre factorii imunologici sunt adevărate:

1. **Boala poate apare ca urmare a reacţiilor imune discordante**
2. **Diminuarea răspunsului imun caracterizează SIDA**
3. **Amplificarea răspunsului imun conduce la bolile de hipersensibilizare**
4. **Tulburări în recunoaşterea antigenelor proprii conduc la bolile autoimune**
5. **Toleranţa antigenelor tumorale favorizează dezvoltarea cancerelor**

<u>Întrebări tip asociere simplă</u>

Asociaţi următoarele boli cu categoria căreia îi aparţin:

7. Deficitul de G-6-PD
8. Intoxicaţia cu cianuri
9. Acondroplazia
10. Diabetul zaharat
11. Meningita

A. **Boli cu determinism pur genetic**
B. **Boli cu determinism predominant genetic**
C. **Boli cu determinism mixt**
D. **Boli cu determinism predominant ecologic**
E. **Boli cu determinism pur ecologic**

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

Întrebări tip cauză-efect

La întrebările cu DEOARECE răspundeţi după următorul model:

A. Dacă ambele afirmaţii sunt adevărate şi între ele există o relaţie cauză-efect
B. Dacă ambele afirmaţii sunt adevărate, dar între ele nu există relaţie cauză-efect
C. Dacă prima afirmaţie este adevărată, iar a doua este falsă
D. Dacă prima afirmaţie este falsă, iar a doua este adevărată
E. Dacă ambele afirmaţii sunt false

12. Radiaţiile ionizante pot induce neoplazii DEOARECE are loc alterarea ADN-ului.

13. Scăderea presiunii atmosferice determină alterări ale celulelor scoarţei cerebrale DEOARECE aceste sunt cele mai senesibile la hipoxie.

14. Kinetozele sunt tulburări provocate de mişcarea diverselor vehicule DEOARECE excitarea receptorilor vestibulari determină inhibarea nucleului vestibular din bulb, care prin conexiunile cu alţi centri nervoşi din cerebel sau hipotalamus explică simptomatologia produsă.

15. Plumbul produce leziuni prin legarea sa de grupările disulfidice din proteine DEOARECE determină afectează sângele, sistemele nervos, gastro-intestinal şi renal.

Capitolul 3.

PATOGENIA GENERALĂ A BOLILOR

DEFINIŢIE

Patogenia este ştiinţa care se ocupă cu studiul mecanismelor de producere, de evoluţie şi de terminare a bolilor.

Patogenia este ştiinţa care se ocupă cu studiul mecanismelor de producere, de evoluţie şi de terminare a bolilor (*pathos* – suferinţă şi *genesis* – a produce).

Patogenia furnizează baza pentru înţelegerea procesului patologic. Numărul şi varietatea proceselor patologice sunt imense, deoarece fiecare organ sau sistem în organism este subiectul unei boli. Totuşi, căile de bază prin care un organ poate fi afectat sunt destul de limitate şi cea mai mare parte a bolilor reprezintă combinaţii ale unui număr mic de procese biologice bazale care conduc la alterări ale structurii şi funcţiei. Procesele patologice au o natură dublă, constând în primul rând în efectele distrugătoare ale agentului cauzal şi, în al doilea rând, în modificările reacţionale ale organismului. Uneori se produc modificări adaptative, distincte de modificările datorate agresiunii sau celor care se datoresc reacţiei organismului. Deoarece funcţiile organismului se desfăşoară într-o strânsă interrelaţie, mecanismele patogenice se dovedesc uneori foarte complexe, iar boala apare ca urmare a incapacităţii de a menţine stabilitatea mediului intern.

CE ESTE ADAPTAREA?

Adaptarea este procesul care permite unui organism viu să atingă un status optim în interacţiunea cu mediul înconjurător.

Adaptarea este procesul care permite unui organism viu să atingă un status optim în interacţiunea cu mediul înconjurător. Reamintind că organismul uman este un sistem organizat pe mai multe nivele, adaptarea este un proces complex care poate fi observat la oricare din aceste nivele. Astfel, se poate vorbi de o adaptare sistemică, care poate fi nervoasă, endocrină sau imună, de adaptarea unei funcţii, de exemplu respiratorii sau cardiovasculare, de adaptarea unui organ, unui ţesut, unei celule sau chiar de o adaptare moleculară.

Starea de *homeostazie* defineşte capacitatea organismului de a regla funcţionarea sa internă astfel încât să răspundă adecvat solicitărilor din mediu.

Scanned with OKEN Scanner

SINDROMUL GENERAL DE ADAPTARE (SGA) – TEORIA DESPRE STRES (H. SELYE)

Definiţie

SGA este răspunsul generalizat, adaptativ, nespecific al organismului la solicitări interne sau externe.

SGA este răspunsul generalizat, adaptativ, nespecific al organismului la solicitări interne sau externe. Factorii care solicită organismul sunt denumiţi *factori stresanţi* sau *stresori*. Stresorii pot fi bioecologici, psihici sau sociali.

O importanţă deosebită la definirea noţiunii de stres a avut-o lucrările lui Hans Selye (1936). El a pornit de la observaţia că, pe lângă simptomele specifice, toţi bolnavii prezintă o serie întreagă de simptome nespecifice, aşa cum ar fi starea generală alterată, dureri difuze, scăderea poftei de mâncare, febră etc. pentru că sunt nespecifice, H. Selye a încercat să includă aceste simptome în cadrul sindromului nespecific de boală. Ulterior, Selye a constat că aceste simptome pot fi produse de o serie întreagă de factori foarte diferiţi, care solicită mecanismele de adaptare ale organismului. De aceea, el a reunit aceste tulburări în cadrul sindromului general de adaptare sau a stresului şi a definit stresul ca "*răspunsul nespecific la orice fel de solicitare*". Această reacţie adaptivă apare fie că stimulii provoacă plăcere sau neplăcere.

Factorii stresanţi

Noţiunea de *stres* este folosită de foarte multă vreme, pentru a desemna o încordare, o tensiune, o adversitate sau o dificultate a organismului. În ultimul timp, însă, noţiunea de stres s-a deplasat de la factorii a căror nocivitate era evidentă, spre factorii a căror nocivitate este mai puţin evidentă, dar care pot solicita mecanismele de reglare ale organismului.

Stresul poate fi produs de factori foarte diferiţi, o primă clasificare a acestora s-ar putea face în factori bioecologici, psihici şi sociali.

Tipuri de stresori

Stresorii pot fi de trei tipuri: somatici, psihici şi sociali.

Stresul bioecologic poate fi produs de zgomote, căldură, trepidaţii, radiaţii, traumatisme, efort fizic etc.

Stresul psihic poate fi produs de orice factor care reprezintă o ameninţare, determină o frustare, un conflict, o suprasolicitare sau o stare afectivă deosebită. Aceste solicitări psihice sunt generate de situaţii familiale, profesionale, dar şi sociale.

Stresul social este reprezentat de dificultăţi la serviciu, condiţii nesatisfăcătoare de viaţă, probleme în cadrul familiei sau relaţiilor interumane şi sociale, izolarea, dezrădăcinarea etc.

Foarte multe situaţii pot genera stresuri psihice inevitabile, stresul fiind o componentă inevitabilă a vieţii noastre de fiecare zi. Astfel, omul modern suferă peste 100 de stresuri pe zi.

Scanned with OKEN Scanner

Conducerea automobilului, conversaţia contradictorie, vorbitul în public sunt numai câteva din stresurile pe care suferă omul modern în fiecare zi. Cu alte cuvinte, organismul uman este într-un permanent sindrom general de adaptare la necontenitele modificări ale mediului înconjurător.

Caracteristicile factorului stresant

Experimental s-a dovedit că expunerea animalelor la variaţi agenţi fizici potenţial stresanţi, incluzând căldura, frigul, înfometarea, nu produce în mod necesar o reacţie a organismului de tipul stresului, ci numai dacă stimulul era *nou* sau *neobişnuit* prin natura sau intensitatea lui sau prin bruscheţea schimbării unor condiţii de mediu. *Valoarea psihologică* a stresorului rezultă din interacţiunea dintre evenimentul de viaţă, potenţialul său stresant şi modul cum îl percepe individul. De exemplu, schimbarea locuinţei nu este pentru mulţi oameni tineri un stresor. La oamenii în vârstă acest eveniment provoacă frecvent un stres. Fac excepţie de la această regulă a valorii psihologice stresorii metabolici şi dereglările primare ale homeostaziei (ex. hemoragia).

Reacţia organismului de tipul stresului la o solicitare apare numai dacă stimulul este nou *sau* neobişnuit *prin natura sau intensitatea sau prin bruscheţea schimbării unei condiţii de mediu..*

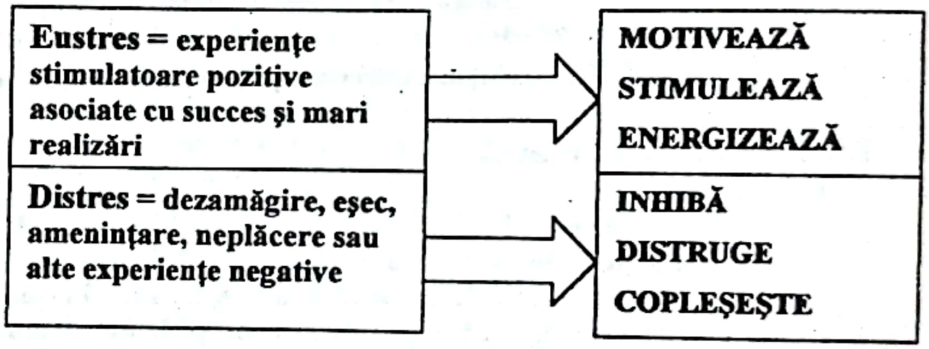


Fig. 1. Tipuri de stres

În concluzie, cu excepţia unor situaţii extreme, care ameninţă viaţa sau determină schimbări bruşte şi neaşteptate de mediu, un stimul devine stresant dacă, în urma interacţiunii lui cu organismul i se dă o valoare psihologică stresantă.

Omul poate fi stresat de orice modificare care îi ameninţă integritatea, de la ameninţarea vieţii, a sănătăţii, a confortului psihic şi până la ameninţarea statutului lui social. Este important de remarcat, însă, că nu numai factorii neplăcuţi, ci şi factorii plăcuţi pot determina stres. Astfel, evenimentele plăcute, cum ar fi căsătoria, vacanţa şi sărbătorile, pot reprezenta un stres.

Scanned with OKEN Scanner

De aceea se vorbeşte de *distres* şi *eustres*. Spre deosebire de distres, produs de nişte factori negativi, eustresul este produs de nişte factori aparent pozitivi. Eustresul este determinat de factori plăcuţi, şi chiar doriţi, care determină, însă, reacţii neuroendocrine asemănătoare cu cele produse de factorii negativi, pentru că şi ei solicită adaptarea organismului.

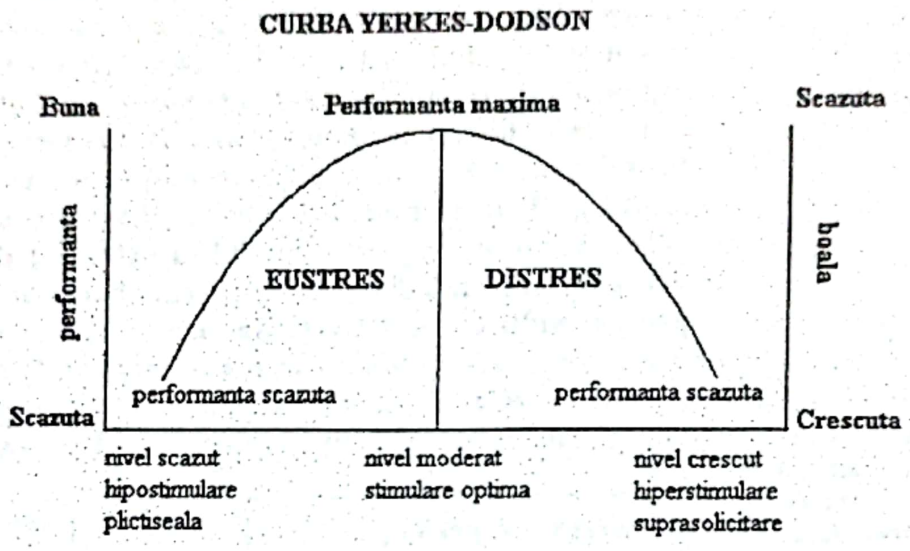


Fig. 2. Consecinţele eustresului şi distresului asupra organismului

Etapele evolutive ale SGA

În cadrul SGA, Selye a descris 3 stadii (fig. 3): 1. un stadiu de alarmă, în care sunt mobilizate forţele de apărare ale organismului; 2. un stadiu de rezistenţă, în care organismul reuşeşte să facă faţă solicitărilor şi 3. un stadiu de epuizare, care nu este obligatoriu, în care organismul nu mai reuşeşte să facă faţă solicitărilor (Selye, 1959).

Etapa de alarmă

În etapa de alarmă, este iniţiat răspunsul organismului la factorul stresant.

Această etapă cuprinde la rândul ei 2 faze: de şoc şi de contraşoc. *Faza de şoc* apare rapid după ce organismul a fost supus solicitării. Se caracterizează prin hipotermie, hipotensiune, hemoconcentraţie, creşterea permeabilităţii capilare, scăderea rezistenţei generale a organismului şi deprimarea sistemului nervos central. *Faza de contraşoc*, apare odată cu adaptarea organismului, prin mobilizarea mecanismelor sale de apărare. În această etapă, răspunsul organismului este în principal mediat de catecolamine (adrenalină şi noradrenalină) prin creşterea activităţii sistemului nervos simpatic. Hormonii steroizi adrenali, în special cortizolul, sunt, de asemenea, mobilizaţi, ca urmare a creşterii nivelelor de ACTH.

Scanned with OKEN Scanner

În etapa de rezistență, capacitatea organismului crește, deoarece sunt mobilizate mecanismele sale de apărare.

Etapa de rezistență

După ce organismul și-a mobilizat mecanismele sale de apărare, în stadiul de rezistență, capacitatea organismului crește peste valorile medii. Pe când perioada inițială, de alarmă, este dominată de adrenalină și noradrenalină, stadiul de rezistență este menținut prin hormonii corticosteroizi, cel mai important fiind cortizolul. Pe lângă modificări funcționale, în cadrul acestei etape pot apărea și modificări morfologice, cum ar fi hipertrofierea suprarenalelor, atrofia timusului, reducerea de volum a organelor limfatice, ulcerații gastro-duodenale și scăderea numărului de eozinofile din sângele periferic. Sistemul imun devine deprimat, prin supresia limfocitelor T. Cele mai multe din modificările observate în faza de rezistență sunt produse de cortizol și depind de durata hipercortizolismului.

Dacă sistemul se adaptează sau stresorul este înlăturat, se produce o întoarcere la starea de echilibru bazală. Dacă sistemul este incapabil să se adapteze la stresor sau stresorul rămâne neschimbat, sistemul trece în ultima etapă a SGA, etapa de epuizare.

Fig. 3. Etapele SGA

Etapa de epuizare reprezintă falimentul sistemelor adaptative.

Etapa de epuizare

Dacă etapa de rezistență se prelungește, multe din sistemele adaptative ale organismului încep să devină ineficiente. Starea de epuizarea poate fi precipitată prin suprapunerea unui al doilea factor stresant.

În mod paradoxal, această etapă se aseamănă cu prima etapă a reacției la stres, cu etapa de șoc și reprezintă falimentul sistemelor adaptative. Apărarea imună a organismului este profund deprimată, iar majoritatea organele și sistemelor prezintă insuficiență funcțională. Aceste tulburări se termină prin moartea organismului.

Stadiile răspunsului la stres

1. Stimulii ajung la cortex pe calea celor 5 simțuri
2. Creierul evaluează stimulii: dacă sunt nocivi sau nu
3. Organismul stă pregătit până când stimul nociv dispare
4. Organismul se întoarce la starea de homeostazie odată ce stimulul stresant a dispărut

Scanned with OKEN Scanner

Mecanismele adaptării la stres

Mecanismele de apărare care intervin în SGA pot fi clasificate în mecanisme nervoase, endocrine şi imunologice.

Mecanismele nervoase

Mecanismele nervoase includ hipotalamusul, formaţiunea reticulată şi sistemul nervos simpatic.

Hipotalamusul şi ariile adiacente acestuia sunt considerate a fi componentele centrale ale răspunsului la stres. Ele primesc stimuli de la formaţiunea reticulată a trunchiului cerbral, de la ariile limbice şi de la talamus. Semnalele stresului psihologic ajung la hipotalamus pe calea legăturilor cu centrii nervoşi superiori, pe când stresul fizic (somatic) este sesizat prin intermediul centrilor nervoşi inferiori.

Formaţia reticulată este un alt component nervos primar în răspunsul al stres. Este un factor major în menţinerea stării de conştienţă şi în alertarea centrilor superiori odată ce este stimulată prin căile aferente. Formaţiunea reticulată este, de asemenea, afectată de impulsurile eferente, de la nivelul centrilor nervoşi superiori, precum şi prin creşterea nivelelor de adrenalină în sânge.

Sistemul nervos simpatic este calea nervoasă comună prin care se manifestă starea de alertă la nivelul sistemului nervos. Neurotransmiţătorul care acţionează la nivelul organelor şi determină reacţiile fiziologice caracteristice stresului, este noradrenalina. Fibrele preganglionare care fac sinapsă în medulara suprarenalei vor creşte sinteza de adrenalină, care este secretată în sânge. Creşterea nivelelor de adrenalină pare să aibe un efect de intercondiţionare la nivelul unor arii cerebrale, în special la nivelul formaţiunii reticulate. Astfel, există o autoîntărire a răspunsului nervos la stres (până la un anumit nivel), atâta vreme cât factorul stresant persistă.

Mecanismele endocrine

În cadrul reacţiei de adaptare la stres se secretă predominant hormoni catabolici (catecolamine şi cortizol) care sunt implicaţi în mobilizarea şi transportul energiei la nivelul celulelor.

Chiar înainte de Selye, Walter Cannon (1915) a arătat că în cadrul reacţiei de frică se secretă adrenalină şi noradrenalină. Ulterior s-a constat că în stres sunt implicaţi şi alţi hormoni, cum ar fi prolactina, vasopresina, hormonii tiroidieni, hormonii sexuali şi opioizii endogeni.

Se poate spune că, în general, stresul determină creşterea hormonilor catabolici, aşa cum sunt cortizolul şi catecolaminele, în stare să pună la dispoziţia organismului energia necesară, şi scăderea hormonilor anabolici, aşa cum sunt testosteronul şi insulina. Catecolaminele determină, la rândul lor, prin acţiunea asupra pancreasului endocrin, creşterea secreţiei de glucagon şi somatostatină, precum şi scăderea secreţiei de insulină, accentuând, astfel, dezechilibrul dintre hormonii anabolici şi hormonii catabolici.

Scanned with OKEN Scanner

Prin creşterea hormonilor catabolici şi scăderea hormonilor anabolici, organismul reuşeşte să mobilizeze şi să transporte la nivelul celulelor energia necesară adaptării la factorul stresant. Catecolaminele crescute, din cadrul reacţiei de stres, sunt în principal provenite din medulosuprarenală. Activarea glandei adrenale se realizează pe cale nervoasă, ca urmare a activării sistemelor catecolaminergice centrale sub acţiunea aferenţelor nervoase şi umorale. Catecolaminele se manifestă prin efecte cardiovasculare, metabolice şi nervoase.

Tabel I. Secreţia hormonală în stres

Denumirea hormonilor	
Cresc	Scad
Catecolamine	Insulina
ACTH	Testosteronul
Cotizol	Hormonii tiroidieni
Vasopresină	
Somatotrop	
Prolactină	
Endorfine	
Glucagon	
Renina-angiotensina	

Efectul catecolaminelor la nivel cardiovascular include: creşterea presiunii arteriale şi redistribuirea sângelui spre muşchii scheletici.

Efecte cardiovasculare

Acestea includ creşterea presiunii arteriale (datorită tahicardiei şi vasoconstricţiei), redistrubuirea sângelui spre muşchii scheletici, o creştere a tendinţei de coagulare a sângelui. Rezultatul modificărilor vasculare este adaptarea întregului organism pentru acţiune (baza reacţiei "luptă sau fugi") prin pregătirea patului vascular pentru o mai importantă eliberare de oxigen la ţesuturile care o necesită.

Efectele metabolice

Sunt reprezentate de creşterea glicolizei musculare, creşterea glicemiei, lipoliză şi creşterea nivelului de acizi graşi liberi în plasmă. Aceste efecte servesc la creşterea producţiei de energie.

Efecte nervoase

Adrenalina creşte activitatea nervoasă prin sistemul activator reticular ascedent ceea ce poate explica amplificarea alertei mintale asociată cu etapa de alarmă.

Cortizolul determină creşterea glucozei plasmatice prin gluconeogeneză, creşterea catabolismului proteic, depresia sistemului imun.

Cortizolul este crescut în stres. Neuronii CRH-secretori hipotalamici sunt activaţi de influxuri nervoase, a căror putere de stimulare depăşeşte feedback-ul negativ al cortizolului plasmatic crescut, atunci când stresorii sunt puternici (ex. arsură. Intervenţie chirurgicală etc) Cortizolul determină creşterea glucozei plasmatice prin gluconeogeneză, creşterea cataholismului proteic, depresia sistemului imun.

Scanned with OKEN Scanner

Hormonul de creştere (GH) prezintă o secreţie crescută în stres. El creşte sinteza de proteine, iar concentraţii mari de hormon blochează probabil distrugerea proteinelor indusă de cortizol. În acest fel ar putea exercita un efect de economisire a proteinelor în timpul stresului susţinut. De asemenea, hormonul de creştere promovează lipoliza, cu creşterea acizilor graşi liberi şi favorizează utilizarea acizilor graşi la nivelul celulei musculare în locul glucozei.

Tabel. II. Rolul hormonilor în stres

Denumirea	Acţiunea
Catecolamine	Creşterea producţiei de energie Activarea acrdiovasculară Redistribuirea volumului sanguin Stimularea unor hormoni (glucagon) Inhibarea unor hormoni (insulina) Mobilizarea substanţelor energetice
ACTH	Activarea suprarenală Mobilizarea substanţelor energetice Dtimularea sistemului nervos Efecte vasodilatatoare
Glucocorticoizi	Păstrarea echilibrului hidro-electrolitic Neoglucogeneză Moderarea reacţiilor imune Faciliatrea acţiunii catecolaminelor
Vasopresina	Stimularea ACTH şi prolactinei Menţinrea echilibrului hemodinamic Stimularea nervoasă Scăderea gonadotropilor
Endorfina	Analgezia de stres Moderarea catecolaminelor
Somatotropul	Rol anabolic şi energetic

ADH conservă apa în organism pentru a compensa pierderile de lichid.

Hormonul antidiuretic (ADH sau arginin-vasopresina, AVP) este crescut prin stimularea nucleilor hipotalamici ai neurohipofizei. Efectul creşterei acestui hormon este conservarea apei în organism pentru compensarea pierderii de lichid. De asemenea, vasopresina intervine la nivel cerebral, având rolul de a provoca excitarea sistemului reticulat ascendent activator, asigură memorarea reacţiei de evitare a stresorului dureros şi reglarea centrală a circulaţiei.

Beta-endorfinele, prin proprietăţile sale opiacee, pare să servească la ameliorarea senzaţiei de durere din timpul unor situaţii de stres.

Prolactina creşte atât sub acţiunea stresului fizic, cât şi a celui psihic. Prolactina este responsabilă de galactoreea de stres şi de perturbări în alăptare.

Scanned with OKEN Scanner

Gonadotropinele (LH şi FSH) în stres sunt diminuate până la abolire, ceea ce explică apariţia unor tulburări gonadale atât la femeie, cât şi la bărbat. Prolactina şi opioidele endogene crescute în stres exercită un efect inhibitor asupra secreţiei de gondotropine şi explică hipofuncţia gonadică din timpul stresului prelungit.

Hormonul tireotrop (TSH) este scăzut în stresul psihic sever, ceea ce determină o diminuare a secreţiei de hormoni tiroidieni, cu rolul de diminuare a metabolismului bazal. Scăderea hormonilor tiroidieni are efecte metabolice cu rol aterogen, prin creşterea acizilor graşi liberi şi colesterolului.

Declanşarea cu anticipaţie a reacţiilor endocrine de stres, înainte de apariţia agentului stresant, este o expresie a controlului neuroendocrin al stresului.

Anticiparea şi condiţionarea reacţiei endocrine

Declanşarea cu anticipaţie a reacţiilor endocrine de stres înainte de apariţia agentului stresant, în momentul în care se prevede acţiunea lui, este o expresie a controlului neuroendocrin al stresului. De exemplu, atât cortizolul, cât şi catecolaminele şi somatotropul cresc în momentul anticipării unor eforturi exhaustive, de tipul maratonului, la niveluri comparabile cu cele din timpul executării exerciţiilor epuizante. La reacţiile endocrine, anticipând stresul, pot contribui şi reflexele condiţionate

Mecanisme imunologice

Iniţial, ca răspuns la prezenţa unui antigen în organism, limfocitele B şi T sunt activate să combată antigenul.
Stresul produce o creştere a producţiei de corticosteroizi care determină imunosupresia. Se observă modificări morfologice, cum ar fi atrofia timusului şi a organelor limfatice.
Prin scăderea numărului de limfocite şi tulburarea răspunsului lor, ele devin incapabile să recunoască şi să prelucreze antigenul (tabel III).

Modificări adaptative în timpul reacţiei de stres

Adapatarea inimii

- Creşterea frecvenţei cardiace şi contractilităţii inimii datorită efectelor catecolaminelor

Adaparea vaselor

- Prin intermediul vasoconstricţiei şi vasodilataţiei selective, sângele este redistribuit predominant la nivelul ţesuturilor muscular şi nervos, pe când organele neesenţiale, cum ar fi intestinul, suferă o reducere a debitului sanguin.

Adaptarea respiratorie

- Creşterea frecvenţei respiratorii
- Dilatarea bronşiilor

Scanned with OKEN Scanner

În timpul reacției de adaptare la factorul stresant apar modificări la nivelul tuturor organelor.

Adaptarea renală
- Vasoconstricția renală și scăderea ratei de filtatre glomerulară
- Creșterea eliberării de ADH
- Scăderea diurezei

Adaptarea mușchilor netezi și scheletici
- Vasoconstricție sau vasodilatație
- Bronhodilație
- Creșterea forței musculare prin efectul adrenalinei

Adaptarea suprarenalei
- Creșterea secreției de adrenalină și hormoni glucocorticoizi

Alterări histologice
- hipertrofie în timpul producerii de cortizol
- atrofie care eventual devine aparentă atunci când răspunsul la stres intră în etapa de epuizare.

Tabel III. Efectele cortizolului asupra funcției imune și proceselor inflamatorii

Circulația celulelor din sistemul imun
- Scaderea numarului limfocitelor periferice : redistribuirea limfocitelor din compartimentul intravascular spre splină, noduli limfatici, duct toracic și măduvă osoasă
- Limfocitele T sunt mai scăzute decât limfocitele B
- Scăderea eozinofilelor și monocitelor prin redistribuire
- Creșterea neutrofilelor în circulație prin mobilizarea lor din măduvă, dar este inhibată acumularea neutrofilelor la locul inflamației

Functia limfocitelor
- Limfocitele T : inhibarea proliferării ; inhibarea transcripției genelor pentru IL-2, factorul de creștere a celulelor T
- Limfocitele B: inhibarea activării și proliferării

Funcția monocitelor și macrofagelor
- Inhibarea proliferării monocitelor
- Inhibarea diferentțerii monocitelor în macrofage
- Inhibarea funcțiilor fagocitare și citotoxice

Mediatorii inflamației
- Inhibarea mobilizării celulelor și lichidului din compartimentul intravascular
- Inhibarea acțiunii histaminei
- Inhibarea sintezei de prostaglandine și a altor derivați arahidonici
- Inhibarea activatorului plasmatic al plasminogenului

Scanned with OKEN Scanner

Patologia de stres (maladaptarea)

Cercetările populaționale au arătat că acțiunea factorilor stresanți psihici poate duce la apariția bolilor psihosomatice (ulcer duodenal, astm bronșic, infarct de miocard, neurodermite, hipertiroidie etc.)

Există o disproporționalitate între alerta produsă, între activarea sistemului cardiovascular, între lipidele și glucidele mobilizate, pe de o parte, și consumurile mai reduse ale organismului, pe de altă parte.

Catecolaminele eliberate sub influența factorilor stresanți acționează asupra aparatului cardiovascular, asupra rinichiului, asupra pancreasului. Astfel, prin redistribuirea sângelui spre mușchi, prin capacitatea de conservarea a apei și prin asigurarea substratelor energetice (glucoza și acizii grași), catecolaminele pregătesc organismul pentru a întâmpina solicitările mediului înconjurător. Omul modern, însă, nu mai trebuie să lupte utilizându-și mușchii pentru supraviețuire și nici să mai îndeplinească prin forța musculară munci istovitoare. Deși, mecanismele stresului au rămas aceleași, mobilizând substanțele energetice și activând sistemul cardiovascular, de cele mai multe ori, pentru adaptare, omul nu mai are nevoie de toate aceste resurse. Apare, astfel, o disproporționalitate între alerta produsă, între activarea sistemului cardiovascular, între lipidele și glucidele mobilizate, pe de o parte, și consumurile mai reduse ale organismului, pe de altă parte.

Cortizolul conduce, de asemenea, la creșterea glucozei și acizilor grași liberi, la tulburarea apărării imune prin scăderea numărului și funcției limfocitelor.

Deși stresul a fost definit inițial ca o reacție nespecifică, s-a constat că efectele stresului psihic se deosebesc de efectele stresului fizic. Stresul psihic determină, mai ales, o creștere a frecvenței cordului și a lipemiei (creșterea predominantă a adrenalinei), iar stresul fizic, o creștere a debitului cardiac și a tensiunii arteriale (creșterea predominantă a noradrenalinei).

Modificările endocrino-metabolice pe care le produce stresul psihic sunt dependente de tipul de personalitate.

Modificările endocrino-metabolice pe care le produce stresul psihic sunt dependente și de tipul de personalitate. Astfel, stresurile psihice repetate pot duce la personalitățile de tip A la o activare simpaticoadrenergică mai accentuată, la tahicardie, creșterea debitului cardiac, creșterea tensiunii arteriale, hiperlipemie, hipercolesterolemie, creșterea agregării trombocitare și a coagulării sângelui. Predominanța sistemului adrenergic, determină, la subiecții cu tipul A de personalitate, o predispoziție pentru bolile cardiovasculare. Pe de altă parte, stresurile psihice pot duce la intensificarea fumatului și a consumului de alcool, care vor acționa și ele asupra aparatului cardiovascular, accentuând, astfel, tulburările.

Spre deosebire de tipul A, predominanța sistemului opioid, caracteristică tipului B (defensiv, calm, liniștit, relaxat,

Scanned with OKEN Scanner

introvertit, rezistent la durere) poate avea repercursiuni, mai ales, asupra aparatului respirator şi digestiv.

Tabel IV. Caracteristicile tipului A de personalitate

Caracteristici psihologice	Reacţii declanşate în condiţii de stres
Competitiv Ambiţios Spirit critic şi autocritic Dorinţă de afirmare Implicare în multe activităţi Ritm accelerat de activitate Ostilitate şi agresivitate Sentimentul urgenţei Sentimentul de insecuritate Doninanţă şi autoritarism Anxietate accentuată Tendinţă la depresie Iritabilitate şi impulsivitate Capacitate redusă de relaxare	Eliberare crescută de catecolamine Tahicardie Creşterea tensiunii arteriale Creşterea agregării trombocitare Creşterea coagulabilităţii Hiperlipemie Hipercolesterolemie Vasoconstricţie musculară Creşterea debitului cardiac

Factori ce determina dezvoltarea bolii în stres

Dezvoltarea bolii de stres depinde de acţiunea unor factori necesari şi favorizanţi.

Factori necesari

- Cronicitatea stresorului psiho-fiziologic
- Hiperstimularea organului final

Factori favorizanti

- Predispozitia genetica (ereditate susceptibila la anumiţi stresori)
- Susceptibilitatea (nu toate organele sunt în mod egal rezistente la stres)
- Comportamentul nesănatos (obezitate, abuz de medicamente, fumatul, lipsa exerciţiului fizic, alcoolismul)
- Tipul de personalitate
- Numărul de stresori individuali care afectează individul simultan: un stresor nu poate să fortifice organismul împotriva altori stresori care acţionează concomitent.
- Stereotipia la stres: răspunsul specific fiecărei persoane în condiţii de stres

Stereotipia la stres
Răspuns cardiovascular (frecvenţa cardiacă, presiunea sanguină) Răspuns muscular (tensiunea musculară) Răspuns periferic (mâini reci şi umede; roşeaţă sau paliditate) Fiecare persoană prezintă variaţii în proporţia acestor răspunsuri Răspunsurile pot varia în funcţie de intensitatea stresului şi datorită vulnerabilităţii personale

Scanned with OKEN Scanner

Bolile produse de stres

Cercetările au relevat că 70-80 % din problemele de sănătate sunt agravate sau precipitate de stres. Bolile produse de stres sunt în directă relaţie cu activarea sistemului nervos, sistemului endocrin şi sistemului imun.

	HIPERREACŢIE	HIPOREACŢIE
Activitate exogenă	Alergii	Infecţii (gripă, herpes)
Activitate endogenă	Artrită Lupus	Cancer

Boli induse de tulburarea sistemului nervos
Astm bronşic Cefalee Migrenă Disfuncţia articulaţiei temporomandibulare Sindromul colonului iritabil Ulcere şi colite Boli coronariene

Boli induse de tulburarea sistemului imun
Răceală, Alergii Artrită reumatoidă Lupus Cancer SIDA

Bolile induse de stres sunt deficite ale sistemului imun, boli cardiovasculare, boli digestive, neoplazii, boli dermatologice.

Cele mai importante afecţiuni în care este implicat stresul pot fi clasificate în:

1. **Deficiente imune induse de stres**
2. **Boli cardiovasculare**
3. **Boli digestive**
4. **Neoplazii**
5. **Alte boli: dermatologice, neuromusculare, respiratorii**

<u>Deficienţe imune induse de stres</u>

Modificările neuroendocrine din stresul psihic pot acţiona şi asupra sistemului imunitar. S-a constatat că stresurile psihice cresc frecvenţa infecţiilor respiratorii, mononucleozei, infecţiilor streptococcice, tuberculozei. Influenţa sistemului nervos asupra imunităţii a devenit mai uşor de înţeles după ce s-a descoperit că limfocitele dispun, pe lângă receptori pentru antigen şi pentru interleukine, şi receptori pentru

Scanned with OKEN Scanner

glucocorticoizi, catecolamine, dopamină, histamină şi endorfine, iar numărul acestor receptori poate creşte în stres. Pe de altă parte, interleukina 1 secretată de limfocite poate acţiona, la rândul ei, asupra sistemului nervos, producând tulburări de somn, de respiraţie, de apetit etc.

Boli cardiovasculare

Indivizii cu personalitate de tip A sunt mai predispuşi la boli ischemi-ce coronariene şi la hiperten-siune arterială.

Hipertensiunea arterială poate fi datorată, cel puţin parţial, specificităţii individuale de răspuns. Este posibil ca genele sau experienţele specifice de viaţă să determine răspunsul creierului la diferite tipuri de stres prin creşterea presiunii arteriale. În special la indivizii cu personalitate de tip A, riscul apariţiei hipertensiunii arteriale este crescut în condiţii de stres. De asemenea, la indivizii de tip A, bolile ischemice coronariene (cardiopatia ischemică şi infarctul de miocard) sunt mai frecvente. O explicaţie ar fi creşterea colesterolului plasmatic, care conduce la accelerarea procesului de ateroscleroză.

Bolile digestive

La persoanelor supuse unor stresuri puternice s-a observat apariţia ulcerelor gastro-duodenale. Mecanismele care să explice asocierea stres - ulcer peptic ar fi, pe de o parte, scăderea rezistenţei mucoasei (prin vasoconstricţia produsă de catecolamine, prin scăderea secreţiei de mucus sub acţiunea cortizolului), iar, pe de altă parte, creşterea agresiunii clorhidropeptice (mai ales, sub influenţa cortizolului).

Mai multe studii au dovedit o strânsă corela-ţie între suscep-tibilitatea la cancer şi anu-mite carcteris-tici psihologice.

Cancerul

Mai multe studii au dovedit o strânsă corelaţie între susceptibilitatea la cancer şi anumite carcteristici psihologice. De exemplu, o marcată tendinţă de interiorizare a sentimentelor, fie negative sau pozitive. Se pare că persoanele capabile să exprime sentimentele negative legate de boală - cum ar fi frica, spaima, furia - au mai multe şanse să supravieţuiască cancerului decât indivizii cu un caracter stoic.

ALTE TEORII GENERALE DESPRE BOALĂ
SINDROMUL DE IRITAŢIE VEGETATIVĂ (H. REILLY)

Definitie

Reilly a arătat efectul iritativ produs prin agenţi infecţioşi, toxici sau trumatici aplicaţi pe filete sau pe ganglionii vegetativi în producerea leziunilor distrofice la distanţă (renale, hepatice, digestive etc).

Mecanism

Modificările simpato-adrenale şi parasimpatice realizează variaţii la nivelul microcirculaţiei, ceea ce determină scăderi sau creşteri ale debitului sanguin şi a permeabilităţii vasculare. Se produc, astfel, tulburări metabolice cu edem, hemoragii şi

Scanned with OKEN Scanner

chiar leziuni ireversibile – ulceraţii, infarcte, necrozare, mergând până la moarte la animale de experienţă.

Boli prin iritaţie vegetativă:

Unele tulburări din clinica umană, cum sunt acelea din boala traumatică şi postoperatorie, din cursul iritaţiilor dento-parodontale, sindromul neurotoxic al sugarului, sindromul malign din bolile infecţioase ş.a.. pot fi explicate prin prisma mecanismelor amintite.

Teoria agresologică a bolilor

Laborit, continuând cercetările lui Reilly, a dezvoltat teoria agresologică a bolilor. În tabloul bolii, consideră el, trebuie să deosebim sindromul lezional, manifestat prin alterări locale şi sistemice, de sindromul reacţional, manifestat prin reacţii de apărare – compensare, locale şi generale. Sindromul care urmează unei agresiuni este caracterizat printr-un dezechilibru postagresiv şi prin eforturile organismului de reechilibrare. În ansamblu, se produce o reacţie oscilantă postagresivă (ROPA), numită de către Teodorescu-Exarcu şi reacţie sistemică postagresivă (RSPA), în care se pot distinge o reacţie neurovegetativă şi una neuroendocrină, manifestate, metabolic, iniţial printr-o fază catabolică urmată de o fază anabolică.

CONCEPŢIA PSIHOSOMATICĂ (S. FREUD)

Definiţie:

Concepţia psihosomatică urmăreşte evidenţierea rolului factorilor psihici în patogenia bolilor somatice. Posibilitatea ca un conflict psihic să genereze boli somatice este condiţionată în mare măsură de teren, care depinde de factorii genetici, ca şi de condiţiile în care s-a dezvoltat individul.

Mecanism:

Stările conflictuale psihice se transpun în tulburări somatice prin perturbarea activităţii nervoase somatice, vegetative şi endocrine. Prin somatizarea unui afect se înţelege fenomenele neurovegetative, circulatorii, respiratorii, hormonale etc, care însoţesc orice stare afectivă. Conflictul psihic determină tulburări generalizate care se desfăşoară şi interdependent. Sunt implicate în reacţie mai multe nivele de interreacţii: scoarţa cerebrală, regiunea subcorticală (cu diencefalul) şi centrencefalul.

Prin somatizarea unui afect se înţelege fenomenele neurovegetative, circulatorii, respiratorii, hormonale etc, care însoţesc orice stare afectivă.

Mecanismul bolilor psihosomatice se desfăşoară astfel: elementele perturbatoare informaţionale transmise prin substanţa reticulată dereglează iniţial structurile funcţionale din scoarţa cerebrală; prin căile corticosubcorticale sunt antrenate în reacţie formaţiunile subcorticale (talamus, hipotalamus) implicate în declanşarea şi modularea stărilor afective emoţionale (centrencefalul). Se menţine, astfel, crescută

Scanned with OKEN Scanner

starea de excitabilitate a formaţiunii reticulate, care modulează reacţiile motorii, vasomotorii, viscerale etc. Este, astfel, întreţinută şi intensificată activitatea pe circuitele reticulo-cortico-reticulate prin mecanisme hormonale (creşterea ACTH, ADH etc.), prin acumularea unor mediatori chimici (catecolamine, acetilcolină), prin creşterea PCO_2, scăderea PO_2, a rezervei alcaline, a glicemiei, precum şi prin acumularea a numeroase amine biogene (histamină, serotonină) sau a altor substanţe biologic active. Se produc astfel tulburări funcţionale, care cu timpul pot determina leziuni structurale; intervin apoi noi circuite patogenice acre se autoîntreţin şi realizează o mare variabilitate a manifestărilor.

Boli psiho-somatice:

Prin teoria psihosomatică pot fi explicate bolile psihopatologiei cotidiene (nevroze, ulcer, HTA).

CONCEPŢIA INFORMAŢIONALA

Definiţie

Starea de sănătate pe care fiinţele vii o realizează cu ajutorul proceselor de reglare, presupune păstrarea unei anumite ordini într-un mediu mai puţin organizat. De aceea, organismul uman, ca şi toate sistemele biologice, se opune tendinţei de nivelare termică printr-o activitate permanentă antientropică. Pentru aceasta, organismul dispune de mecaanisme de reglare funcţională, fie după principiul reglării prin programare, aşa cum este reglarea genetică, fie după principiul reglării prin feed-back.

Orice tulburare a recepţionării, transformării, transmiterii sau conservării informaţiilor are repercursiuni asupra modului de desfăşurare a proceselor biologice.

Mecanism:

Patologia informaţională poate fi cauza principală a anumitor boli, la care se poate ajunge prin tulburarea cantitativă şi/sau calitativă a aportului, a procesului de transmitere şi de prelucrare a informaţiilor.

Pentru a realiza o stare de funcţionare optimă , mecanismele de reglare necesită o cantiate optimă de informaţie. Scăderea ca şi creştere aportului informaţional nu sunt bine tolerate. Scăderea resimţită la început ca o stare neplăcută de oboseală, de plictiseală, poate ajunge până la halucinaţii şi delir. Dar nici creşterea aportului informaţional nu este bine suportată. Suprasolicitarea informaţională poate determina apariţia sindromului de agresiune informaţională manifestat prin oboseală, iritabilitate, anxietate, insomnie.

Orice tulburare a recepţionării, transformării, transmiterii sau conservării informaţiilor are repercur-siuni asupra modului de desfăşurare a proceselor biologice.

Agenţii patogeni - infecţioşi, toxici – determină modificări ale informaţiei moleculare; provoacă totodată modificări metabolice, celulare şi chiar ale structurilor informaţionale. Ei pot provoca modificarea recepterilor membranei celulare si eliberarea unor informatii antigenice sechestrate, declanşând o reacţie autoimuna. De altfel, toate bolile imunitare au o bază

Scanned with OKEN Scanner

informațională, iar aparatul imunitar este implicat în foarte multe boli din cauză că informația moleculară este grevată de o serie întreagă de imperfecțiuni. Faptul că recunoașterea imună privește numai o anumită porțiunev din structura moleculară, face ca uneori moleculele proprii să fie confundate cu anumite molecule străine. Din aceleași motive uneori vor putea fi toolerate molecule proprii alterate, insuficient modificate pentru a declanșa o reacție imună eficace, așa cum se poate întâmpla în cancer.

Boli informaționale

Teoria informațională poate fi extinsă la majoritatea bolilor, dar cel mai bine pot fi explicate prin această teorie bolile de receptor, bolile autoimune, neoplaziile.

TESTE

Întrebări tip complement simplu

1. Faza de șoc a etapei de alarmă din cadrul SGA se caracterizează prin următoarele cu o EXCEPȚIE:
   A. Hipertermie
   B. Hipotensiune
   C. Hemoconcentrație
   D. Creșeterea permeabilității capilare
   E. Scăderea rezistenței organismului

2. Etapa de rezistență din cadrul SGA prezintă următoarele caracteristici, cu o EXCEPȚIE:
   A. Hipertrofierea suprarenalelor
   B. Atrofia timusului
   C. Reducerea ded volum a organelor limfatice
   D. Ulcerații gastro-intestinale
   E. Creșterea numărului de eozinofile

3. Eustresul prezintă următoarele caracteristici cu o EXCEPȚIE:
   A. Energizează
   B. Stimulează
   C. Motivează
   D. Este determinat de experiențe pozitive
   E. Un nivel crescut de eustres are un efect favorabil pentru organism

4. Catecolaminele au următoarele efecte cardiovasculare cu o EXCEPȚIE:
   A. Hipotensiune arterială
   B. Redistribuirea sângelui spre mușchii scheletici
   C. Tahicardie
   D. Creșterea contractilității cordului
   E. Vasoconstricție

Scanned with OKEN Scanner

Întrebări tip complement grupat

La următoarele întrebări răspundeţi după modelul de mai jos:

A. Dacă afirmaţiile 1, 2 şi 3 sunt corecte
B. Dacă afirmaţiile 1 şi 3 sunt corecte
C. Dacă afirmaţiile 2 şi 4 sunt corecte
D. Dacă numai afirmaţia 4 este corectă
E. Dacă toate afirmaţiile sunt corecte sau nici o afirmaţie nu este corectă

5. Care din următoarele efecte metabolice sunt realizate de catecolamine:
1. **glicoliza musculară**
2. **lipoliza**
3. **glicogenoliza**
4. **neoglucogeneza**
5. **stimularea secreţie de insulină**

6. Care din următaorele carcterizează efectul cortizolului asupra sistemului imun:

1. **scăderea numărului limfocitelor periferice**
2. **scăderea eozinofilelor şi monocitelor**
3. **creşterea neutrofilelor în circulaţie**
4. **inhibarea sintezei de prostaglandine**
5. **inhibarea mobilizării celulelor şi lichidului din compartimentul intravascular**

7. Tipul A de personalitate se caracterizează prin următoarele trăsături:
1. **Competitiv**
2. **Ambiţios**
3. **Dorinţă de afirmare**
4. **Relaxat**
5. **Introvertit**

8. Reacţiile declanşate în condiţii de stres la tipul A de personalitate sunt:
1. **Eliberare crescută de catecolamine**
2. **Tahicardie**
3. **Creşterea tensiunii arteriale**
4. **Hipercolesterolemie**
5. **Creşterea agregării trombocitare**

Scanned with OKEN Scanner

Întrebări tip asociere simplă

Asociaţi următoarele boli cu mecanismul prin care stresul poate interveni în producerea lor:

9. **Hipertensiunea arterială**
10. **Ulcerul gastroduodenal**
11. **Infarctul de miocrd**
12. **Cancer**
13. **Artrita reumatoidă**

A. **hipercolesterolemia, hiperagreagbilitatea plachetară, hipercoagulabilitatea, vasoconstricţia realizate de catecolamine**
B. **interiorizarea sentimentelor, tendinţa spre depresie**
C. **vasonstricţia realizată de catecolamine şi scăderea secreţiei de prostaglandine realizată de cortizol**
D. **inhibarea proliferării limfocitelor, limfocitele sunt mai scăzute decât limfocitele B**
E. **vasoconstricţie produsă de catecolamine**

Întrebări tip cauză-efect

La întrebările cu DEOARECE răspundeţi după următorul model:

A. **Dacă ambele afirmaţii sunt adevărate şi între ele există o relaţie cauză-efect**
B. **Dacă ambele afirmaţii sunt adevărate, dar între ele nu există relaţie cauză-efect**
C. **Dacă prima afirmaţie este adevărată, iar a doua este falsă**
D. **Dacă prima afirmaţie este falsă, iar a doua este adevărată**
E. **Dacă ambele afirmaţii sunt false**

14. În cadrul teoriei iritaţiei vegetative, leziuni distrofice pot apare la distanţă de locul de acţiune a agentului patogen DEOARECE se produc modificări simpatice şi parasimpatice care conduc la variaţii la nivelul microcirculaţiei.

15. Stările conflictuale psihice se transpun în tulburări somatice DEOARECE apar perturbări ale activităţii nervoase somatice, vegetative şi endocrine.

Scanned with OKEN Scanner

Capitolul 3.

CONSTITUŢIA ŞI TERENUL ÎN PATOGENIE

Relaţiile între aspectul fizic al organismului uman şi anumite particularităţi temperamentale şi psihice, susceptibilitatea sau rezistenţa la apariţia bolii, modul diferit de reacţie şi de evoluţie a bolii, au atras atenţia încă din antichitate. Au apărut termenii de constituţie, teren, diateze ş.a.

Constituţia este considerată un rezultat al modificărilor pe care genotipul le suferă în cursul vieţii.

CONSTITUŢIA

Constituţia este considerată un rezultat al modificărilor pe care genotipul (zestrea ereditară a individului) le suferă în cursul vieţii, adică este o rezultantă a influenţei lumii externe asupra factorului ereditar.

TERENUL

Terenul reprezintă totalitatea factorilor morfologici şi funcţionali, care permit organismului să reacţioneze într-un anumit mod la acţiunea agenţilor din mediu şi care condiţionează apariţia şi desfăşurarea unei boli. În epoca pasteuriană terenul era considerat un element pasiv, "un mediu chimic constituit de organism", "un mediu de cultură pentru microbi". Ripostând la o asemenea concepţie, Claude Bernard considera terenul un element reactiv, care tinde să-şi menţină "constantele" şi deci se opune infecţiei; el spunea "microbul nu este nimic, terenul este totul".

Terenul reprezintă totalitatea factorilor morfologici şi funcţionali, care permit organismului să reacţioneze într-un anumit mod la acţiunea agenţilor din mediu şi care condiţionează apariţia şi desfăşurarea unei boli.

Faptul că atât terenul cât şi constituţia sunt condiţionate de factorii genetici şi ereditari, ar sugera că cele două noţiuni se suprapun, cum de altfel consideră Săhleanu: "Importanţa medicală a constituţiei se confundă cu importanţa dată terenului (etiologia, predispoziţia, patogeneza, patoplastie, prognoză, tratament)"

Pentru medic, constituţia reprezintă ansamblu tuturor particularităţilor anatomice, structurale, funcţionale, reacţionale şi psihice caracteristice unui individ. Este condiţionată de genotip şi fenotip, care este expresia aparentă şi exterioară a individului rezultat din influenţele mediului ambiant.

Constituţia şi terenul pot fi influenţate de factori endogeni sau exogeni.

Factorii exogeni

Ereditatea

Importanţa factorilor ereditari este sugerată de experienţa de selecţie şi de consanguinizare (şoareci, şobolani, cobai, găini).

Scanned with OKEN Scanner

Gowen, injectând Salmonella typhi murium (50.000 germeni) la o populaţie neselecţionată de şoareci, a constatat o mortalitate de 82%. Repetând inocularea (200.000 germeni) timp de 14 generaţii, supravieţuirea a ajuns să crească până la 93% din animale.

În aceste experienţe, agentul patogen a realizat selecţia. Iniţial, supravieţuirea a apărut sporadic în populaţie, în final susceptibilitatea a devenit excepţională. Consanguinizarea face ca indivizii unei linii să semene din ce în ce mai mult între ei, până la urmă fiind aproape ca gemenii univitelini.

Înţelegem, astfel, de ce o doză asemănătoare dintr-un medicament nu provoacă acelaşi efect la toţi indivizii unei specii: pentru a obţine acelaşi efect sunt necesare doze care să varieze de la individ la individ.

Predispoziţia genetică poate favoriza uneori instalarea unor sindroame deosebit de grave.

Predispoziţia genetică poate favoriza uneori instalarea unor sindroame deosebit de grave. Se citează cazul unor gemeni homozigoţi care, fiind supuşi unui tratament cu cloramfenicol, au dezvoltat o anemie aplastică.

Încă de mult (Aird şi colaboratorii 1955) s-a încercat stabilirea unei relaţii între diferitele maladii şi grupa sanguină căreia îi aparţine bolnavul. Astfel, s-a spus că printre bolnavii de cancer gastric se găseşte un procent crescut de indivizi aparţinând grupei sanguine A. Observaţii ulterioare au condus la afirmaţia că indivizii din grupa sanguină A sunt mai frecvenţi afectaţi de anemie pernicioasă, diabet, tumori ale glandelor salivare, ciroză portală, cancer pancreatic sau uterin. Dimpotrivă, grupul O manifestă, în general, predispoziţie mai crescută pentru ulcerul gastric şi duodenal. Toate aceste date au fost, în parte, contestate. Trebuie să menţionăm că ele pot prezenta, totuşi, un anumit interes, mai ales de când s-a observat că determinantele antigenice A şi B aparţin mucopolizaharidelor care pot fi eliminate în secreţiile organismului şi mai ales în salivă. Astfel, oamenii au fost împărţiţi în secretori şi nesecretori, ultimii fiind lipsiţi de efectul protector al mucopolizaharidelor asupra mucoasei gastrice. Reacţii deosebite (accidente) s-au întâlnit la oameni nu numai după transfuzii, dar şi după medicamente, alimente, etc. Experienţele de grefă şi transplantare scot, de asemeni, în evidenţă existenţa unei individualităţi condiţionate genetic; ceea ce este străin, din punct de vedere al selfului, determină mobilizarea reacţiilor de reject.

S-a observat existenţa unei relaţii între diferitele maladii şi grupa sanguină căreia îi aparţine bolnavul

În prezent se fac cercetări intense pentru a stabili dacă există vreo legătură între configuraţia genetică caracteristică sistemului HLA şi apariţia, sau rezistenţa la anumite boli. S-au emis trei ipoteze privind modul în care complexul de histocompatibilitate ar influenţa susceptibilitatea la

Scanned with OKEN Scanner

S-au evidenţiat legături între configuraţia genetică caracteristică sistemului HLA şi apariţia, sau rezistenţa la anumite boli.

îmbolnăvire. Prima, consideră că glicoproteinele HLA sunt antigenic asemănătoare agentului infecţios; se produc anticorpi cu reactivitate încrucişată cu antigene proprii. A doua, sugerează că anticorpii HLA servesc ca receptori specifici pentru anumite virusuri. A treia, consideră posibilă intervenţia unui mecanism autoimun determinat de complexul de gene HLA. Sunt cercetări care ar putea să caracterizeze individul ca unicat biologic mai bine ca orice alte determinări şi să aibă importanţă chiar şi în stabilirea identităţii, la fel de precis ca amprentele digitale.

Rezultă deci că genotipul individului are un rol important în determinarea reactivităţii normale sau patologice şi în apariţia unor boli. Modul de comportare al organismului faţă de stimulii fiziologici şi patologici nu depinde însă exclusiv de factorii ereditari.

Condiţiile de viaţă, factorii mediului fizic, modificările homeostaziei şi, nu mai puţin, acei ai mediului social, îl influenţează, de asemenea, într-o măsură foarte importantă. Această influenţă trebuie înţeleasă în desfăşurarea ei necontenită şi urmărită în modificările structurale şi funcţionale pe care le determină şi care imprimă fiecărui organism particularităţile reacţionale proprii.

Dintre factorii endogeni importanţi, care influenţează constituţia sau terenul, mai trebuiesc menţionaţi: sexul şi vârsta.

Sexul

Ciclul ovarian, prin modificările neurovegetative, creează uneori terenul favorabil instalării unor afecţiuni.

Graviditatea, prin solicitările diferitelor sisteme funcţionale, favorizează decompenasrea funcţională la nivelul organelor afectate în prealabil.

Sexul, prin diferenţele de impregnare hormonală, realizează particularităţi morfofuncţionale, psihice, temperamentale şi comportamentale caracteristice. Organismul capătă particularităţi reactive din care unele permanente, iar altele periodice (ritmul catamenial, graviditatea).

Ciclul ovarian, realizat de activitatea coordonată hipotalamo-hipofizo-ovariană, este însoţit de multiple efecte secundare, produse prin veriga neuroendocrino-vegetativă. Apar stări de hiperexcitabilitate neuropsihică, congestie ciclică a organelor genitale, abdominale şi mamare, se creează uneori terenul favorabil instalării unor afecţiuni de cistite hormonale, infecţii genitale, dischinezii biliare, etc.

Graviditatea creează o stare cu totul nouă prin restructurările hormonale, dar mai ales prin solicitările diferitelor sisteme funcţionale: cardio-vascular, pulmonar, renal, hepatic, digestiv, favorizând acutizarea unor procese inflamatorii cronice (TBC) sau determinând decompensări funcţionale la nivelul organelor afectate în prealabil.

Scanned with OKEN Scanner

Vârsta

Vârsta (ilikibiologia), în cursul creşterii şi vieţii, datorită modificările structurale, funcţionale şi metabolice cu repercursiuni asupra reactivităţii organismului, capacitatea de adaptare şi compensare variază.

La *nou-născuţi* şi *sugari* apărarea antiinfecţioasă este redusă, pierd mai multă căldură, iar mecanismele de reglare neuroendocrine sunt imperfecte.

La sugari, mecanismele de reglare neuroendocrine sunt imperfecte. Nou-născuţii au o suprafaţă corporală mai mare în raport cu greutatea lor, se pierde mai multă căldură, ceea ce impune organismului eforturi metabolice pentru a putea menţine homeostazia termică. Sugarii dezvoltă reacţii nervoase vii, răcesc uşor, fac rapid accese febrile intense, stări convulsive, bronhopneumonii, tulburări digestive, hidroelectrolitice, sinteza de anticorpi este redusă, apărarea antiinfecţioasă fiind asigurată de Ig provenite de la mamă. Capacitatea reacţiilor inflamatorii este redusă: rinitele nu apar decât la 8-10 zile de la naştere, bronşitele după 5-10 săptămâni. Imaturul este şi mai afectat, deficitul mecanismelor homeostazice se reflectă în marea majoritate a acestei perioade de viaţă.

Copiii sunt mai sensibili la tuberculoză şi pot dezvolta boli legate de creştere: rahitismul, osteomielita .

La copii, capacitatea de adaptare sporeşte, predominând, în special, procesele biologice legate de creştere şi dezvoltare. Copiii sunt mai sensibili la tuberculoză, fac forme grave generalizate, cu tendinţa la localizări limfatice, osoase. Apar boli legate de creştere: rahitismul, osteomielita ş.a.

Pubertatea determină scăderea capacităţii de apărare antiinfecţioasă, pot apare modificări comportamentale.

Pubertatea, apărută ca urmare a secreţiei unor cantităţi mai mari de hormoni sexuali, modifică de asemeni, reactivitatea. Capacitatea de apărare antiinfecţioasă scade, sistemele funcţionale manifestă o labilitate marcantă, pot apare modificări comportamentale.

Adolescenţa şi mai ale vârsta adultă perfecţionează şi consolidează mecanismele de adaptare, este perioada în care echilibrul neuroendocrin atinge cota superioară iar capacitatea de adaptare şi rezistenţa faţă de cauzele de boală este maximă. Inoculările naturale sau artificiale asigură apărarea împotriva infecţiilor. Apar în boli legate de profesie, de uzură a vieţii, începe să se accentueze evoluţia unor boli cronice: ateroscleroza, insuficienţa hepatică, renală etc.

Climacteriumul, prin involuţia activităţii genitale şi accentuarea proceselor degenerative, favorizează incidenţa cancerului.

Climacteriumul (vârsta critică) prin involuţia activităţii genitale
aduce noi modificări capacităţii reactive organismului. Procesele degenerative se accentuează, frecvenţa cancerului creşte.

Bătrâneţea este un fenomen normal pentru că toţi îmbătrânim. Dar dacă dăm, aşa cum arată C.I. Parhon, cuvântului "normal" o semnificaţie de optimum funcţional, atunci bătrâneţea, chiar cea normală, este o stare patologică ce poate fi clasată printre

Scanned with OKEN Scanner

distrofiile generale, căreia trebuie să-i studiem simptomele, leziunile, etiopatogenia şi chiar tratamentul.

Bătrâneţea se caracterizează prin limitarea capacităţii de adaptare a sistemelor funcţionale.

Bătrâneţea se caracterizează prin limitarea capacităţii de adaptare a sistemelor funcţionale, consecinţă a eforturilor de menţinere a homeostaziei depuse de organism de-a lungul întregii sale vieţi. Se produc modificări metabolice, apar deficite enzimatice legate desigur de epuizarea sistemelor genetice de coordonare a sintezelor proteice. Apar deficite funcţionale şi modificări structurale. Se acumulează efectul mutaţiilor genice traduse prin deficit, dar mai ales prin posibilitatea apariţiei mai uşoare a proceselor de malignizare.

Bătrâneţea favorizează apariţia neoplaziilor, infecţiilor grave, proceselor autoimune.

În general, asistăm la o reducere treptată, până la falimentul total al activităţii sistemelor funcţionale. Bătrânii au o rezistenţă scăzută care îi apropie, în unele privinţe, de copii. Tulburările de termoreglare sunt mai frecvente, răcesc mai uşor, nu mai fac reacţii febrile intense, ci pot face boli grave, fără febră aparentă (pneumonii), unele procese morbide iau un caracter torpid (tuberculoza mascată a bătrânilor). Capacitatea de recunoaştere a selfului este adesea perturbată, ceea ce explică apariţia mai frecventă a proceselor autoimune şi a celor maligne. În final, se produc modificări importante ale proceselor energodinamice cu consecinţe majore asupra organismelor vitale, cord, creier, soldate cu moartea biologică.

Factorii de mediu

Factorii de mediu (de peristază) reprezintă deci al doilea pol al elementelor ce influenţează şi modelează reactivitatea organismului. Influenţa se poate manifesta în sens pozitiv sau dimpotrivă se pot produce dereglări la nivel de sistem funcţional, celular şi chiar molecular. Se ajunge astfel la dereglarea mecanismelor de integrare neuroendocrine, la degradarea structurilor funcţionale şi chiar morfologice.

a) Factorii fizici

Radiaţiile pot modifica reactivitatea organismului prin efectul lor imunosupresor.

Sunt capabili să modifice reactivitatea organismului fie prin acţiune singulară, fie în complex. Spre exemplu, radiaţiile utile în diagnostic şi chiar terapia unor afecţiuni, prin efectul imunodepresiv, scad rezistenţa organismului.

Variaţiile climei şi mai ales ale temperaturii externe pot avea o influenţă considerabilă asupra funcţiilor şi metabolismului organismului. Astfel, o pierdere marcantă de căldură datorită scăderii temperaturii ambiante provoacă un răspuns metabolic şi energetic intens, ceea ce explică, de exemplu, apariţia sau agravarea diabetului iarna; totodată un climat foarte cald reduce pierderea de căldură, ceea ce provoacă diminuarea proceselor metabolice, încetinind concomitent o serie de funcţii

Scanned with OKEN Scanner

Variaţiile climei pot avea o influenţă considerabilă asupra funcţiilor şi metbolismului oganismului.

şi adesea reacţiile de apărare faţă de agenţii nocivi fizici, chimici sau biologici. Dar şi scăderea temperaturii diminuă fagocitoza şi anticorpogeneza. Temperatura ambiantă poate influenţa şi tulburările circulatorii, datorită vasoconstricţiei sau datorită vasodilataţiei pe care le provoacă. Variaţiile parametrice bruşte, vânturile calde, nivelul umidităţii, declanşează reacţii neurovegetative când pot apare migrene au tulburări circulatorii ca embolii la indivizi cu tromboze.

b) Factorii chimici

Acţionează prin alimente sau diferite substanţe chimice: medicamente, stupefiante, alcool ş.a. Substanţele chimice acţionează fie la nivel molecular şi celular, fie la nivelul mecanismelor neuroendocrine, ceea ce în final tulbură capacitatea reactivă şi de integrare a organismului cu mediul. Modificări importante se produc în cazul obiceiului de a ingera nejustificat medicamente sau stupefiante, în cazul alcoolului sau nicotinei. Unele modificări se produc imediat, altele apar treptat fiind rezultatul unei acţiuni cumulative.

Un trist exemplu l-a oferit talidomida şi numeroase alte substanţe medicamentoase care pot exercita efecte nocive: metilthiouracilul, piramidonul ş.a. (leucotrombocitopenii, anemii hemolitice, aplazii medulare), aspirina, butazolidina, cortizonul influenţează tubul digestiv (gastrite hemoragice, ulcer).

Alimentaţia trebuie să cuprindă proporţii adecvate de proteine, glucide şi lipide la care se adaugă un aport corespunzător de vitamine, săruri minerale şi apă.

Alimentaţia este unul din factorii cu acţiune permanentă. Trebuie să fie corespunzătoare cantitativ şi calitativ diferitelor perioade ale vieţii, în raport cu activitatea fizică, starea fiziologică şi chiar patologică a organismului. Alimentaţia trebuie să cuprindă proporţii adecvate de proteine, glucide şi lipide la care se adaugă un aport corespunzător de vitamine, săruri minerale şi apă.

Un aport scăzut de proteine în primii ani de viaţă are repercursiuni negative asupra dezvoltării fizice şi psihice a individului; carenţa ulterioară de proteine, de aminoacizi esenţiali, scade rezistenţa organismului la infecţii – întârzie cicatrizarea plăgilor, reduce sinteza unor enzime şi hormoni etc. Totuşi, excesul de proteine poate exercita acţiuni tumorigene, efect atribuit de asemenea consumului excesiv de lipide ca şi de zaharuri rafinate care lipsesc organismul de aportul de fibre alimentare. Un efect de protecţie se atribuie, în special, viatminelor E, A, C şi complexului B. Aportul crescut de Na^+ favorizează instalarea hipertensiunii arteriale, carenţa calciului favorizează apariţia cariilor dentare, osteopatiilor şi împiedică desfăşurarea normală a numeroase activităţi fiziologice ş.a. Supraalimentaţia conduce, cu timpul, la

Scanned with OKEN Scanner

Obezitate,a este implicată în ateroscleroză, hipertensiune arterială, cardiopatie ischemică etc.

suprasolicitarea metabolismului celular, ceea ce necesită o activitate cardio-respiratorie intensă; concomitent, se produc şi se consumă în exces mediatori şi hormoni, iar mecanismele de reglare neuroendocrine sunt cu timpul depăşite. Se ajunge astfel la obezitate, ateroscleroză, hipertensiune arterială, cardiopatie ischemică etc.

Factorii cronobiologici

Organismul este influenţat de ciclurile endogene care sunt expresia mecanismelor de reglare neurovegetativă şi endocrină.

Factorii cronobiologici sunt, de asemenea, implicaţi în modificarea reactivităţii. Adesea ritmul biologic este dependent de influenţele lumii externe: zi - noapte, veghe - somn, ciclul alimentar, condiţii de muncă etc. Totodată organismul este influenţat de ciclurile endogene care sunt expresia mecanismelor de reglare neurovegetativă şi endocrină, dar în relaţie şi cu adaptarea individului la ritmurile externe.

Este interesant de menţionat că ritmurile de tip exogen nu sunt obligator legate de variaţiile diurne şi nocturne, ci mai ales de variaţiile dintre activitate şi repaus. Astfel, la muncitorii de noapte se observă adesea că modificările inerente ciclului activitate-repaus sunt mai importante decât acelea ale ciclului zi-noapte.

Cicluri importante prezintă: tempertura corporală, presiunea sanguină, frecvenţa cardiacă, diureza, sistemul neurovegativ şi endocrin.

Se cunosc mai bine unele cicluri: temperatura corporală este mai crescută ziua decât noaptea, prezintă în general un maxim la ora 16 şi un minim la ora 4; presiunea sanguină, frecvenţa cardiacă şi respiratorie cresc ziua pentru a scădea în timpul repausului de noapte; diureza este net mai crescută în cursul zilei decât noaptea. În general, funcţiile tubului digestiv sunt reglate prin aport alimentar; se semnalează şi un ritm nictemeral. Sistemul neurovegetativ şi endocrin sunt sigur supuse unor variaţii zilnice. Se observă astfel variaţii ale glicemiei, catecolaminelor ş.a. Reglarea hipotalamică a hipofizei prezintă un ritm care variază în diversele ore ale zilei şi nopţii. Există un ritm circadian pentru ACTH şi cortizol, secreţia maximă fiind între orele 6-8 dimineaţa, cea minimă situându-se între miezul nopţii şi 4 dimineaţa.

Proliferarea celulară este supusă unui ritm circadian şi astfel chimioterapia cancerului poate fi optimizată prin cunoaşterea ritmurilor circadiene.

Într-un ritm circadian se înscrie proliferarea celulară normală, iar acţiunea substanţelor carcinogene variază, înscriind ritmuri în frecvenţa circadiană. Numărul de tumori apărute a depins de momentul circadian în care substanţa carcinogenă a fost administrată.

Un domeniu plin de perspective este al cronoterapiei. Astfel, în chimioterapia cancerului, medicamentele de mare toxicitate trebuie date până la limita toleranţei, ceea ce se poate realiza prin găsirea momentului optim al administrării, ţinând cont de ritmul circadian de susceptibilitate al tumorii şi de rezistenţa maximă a ţesuturilor sănătoase.

Scanned with OKEN Scanner

Modificările importante ale ritmurilor biologice se întâlnesc în condiţiile deplasărilor rapide cu avionul, schimbările de fus orar aflându-se la baza fenomenelor de oboseală şi a tulburărilor psihice.

Este de asemenea important de arătat că ritmurile biologice suferă modificări în cursul vieţii: nou-născutul prezintă ritmuri diferite de ale adultului; unele ritmuri dispar în cursul vieţii pentru a fi înlocuite cu ritmul monofazic, zi-noapte, impus de mediul extern şi de activitatea psihică şi intelectuală.

Mai trebuie menţionată influenţa geografică în distribuţia, evoluţia şi intensitatea manifestărilor unor afecţiuni, după localizarea geografică a unei populaţii, în care intervin factorii rasiali, de climă, obiceiuri ş.a. Patologia geografică a furnizat astfel date interesante privind influenţa mediului extern asupra apariţiei şi evoluţiei a numeroase stări morbide.

Suprasolicitările fizice, cât şi sedentarismul, suprasolicitările psihice, condiţiile de muncă, un mediu familial nefavorabil ş.a., vor tulbura mecanismele de reglare a sistemelor funcţionale.

Factorii sociali

Factorii sociali pot favoriza sau diminua efectul condiţiilor de mediu ce vor acţiona asupra organismului. Suprasolicitările fizice, cât şi sedentarismul, suprasolicitările psihice, condiţiile de muncă, un mediu familial nefavorabil ş.a., vor tulbura mecanismele de reglare a sistemelor funcţionale cu repercursiuni, uneori, până la nivel celular.

Factorii biologici

Afecţiunile (acute, cronice, vindecate parţial) contractate de individ pe parcursul vieţii modifică de asemeni capacitatea reactivă a organismului.

Afecţiunile (acute, cronice, vindecate parţial) contractate de individ pe parcursul vieţii modifică capacitatea reactivă a organismului.

O boală infecţioasă determină un răspuns imunologic specific, poate scădea rezistenţa organismului la o agresiune biotică concomitentă, generând aşa-numitele complicaţii. Bolile cronice determină deficite morfofuncţionale, mai mult sau mai puţin însemnate, limitând posibilităţile reacţionale ale organismului. De exemplu, o afecţiune pulmonară cronică tulburând oxigenarea sanguină, va afecta procesele oxidative celulare, situaţie care se va repercuta negativ asupra sistemelor funcţionale cu rol în apărare şi adaptare. Organismul va fi mai fragil putând să apară o serie întreagă de afecţiuni cardiovasculare, hepatice renale ş.a. Se ajunge, cu timpul, la încărcarea organismului cu diverşi metaboliţi toxici, ceea ce antrenează noi verigi patogenetice, afecţiunii de bază. Unele asocieri morbide pot exacerba suferinţele bolnavului: de exemplu, afecţiunile paratiroidiene tulbură procesele de osificare normală, favorizând boli osoase, dentare, digestive ş.a.; de asemenea, în cursul diabetului, frecvenţa paradontopatiilor creşte, influenţând negativ însăşi evoluţia afecţiunii de bază.

Scanned with OKEN Scanner

Rezultă deci, că în modelarea constituţiei se interpătrund factori genetici şi numeroşi factori ai mediului extern, rezultând, în final, un individ mai mult sau mai puţin diferit de ceilalţi. Dar aceasta nu exclude existenţa unor modalităţi de comportare, proprii unei grupe de indivizi, datorită mai ales unor condiţii comune de viaţă. Astfel, se pot diferenţia anumite tipuri sau temperamente constituţionale.

TIPURI CONSTITUŢIONALE

Încercări de tipologie a constituţiei au fost făcute încă din antichitate. Hipocrat şi apoi Galen, întemeiaţi pe concepţia celor patru humori fundamentale, diferenţiau patru tipuri de oameni cu particularităţi reacţionale proprii:

In antichitate, au fost diferenţiate următoarele 4 tipuri de indivizi:
- sanguin,
- flegmatic
- coleric
- melancolic.

- tipul sanguin, caracterizat prin reacţii vii şi o mare capacitate de activitate
- tipul flegmatic, surprinzând indivizi activi, dar cu reacţii mai lente
- tipul coleric sau biliar, dezechilibrat, surprinzând indivizi uşor iritabili, cu reacţii violente
- tipul melancolic, caracteristic celor lipsiţi de energie, uşor inhibabili, cu tendinţă spre depresiuni.

Galen a dat importanţă deosebită şi constituţiei fizice, aspectul general al oamenilor creând noţiunea de înfăţişare, "habitus", rămasă până azi în limbajul medical. Clasificarea hipocratică, întemeiată pe observaţii sărace, nu avea nici un temei fiziologic. Studiul constituţiei a fost reluat mai sistematic abia la finele secolului trecut, considerându-se că particularităţile funcţionale oglindesc anumite particularităţi anatomice şi invers.

O nouă clasificare împarte oamenii in functie de dezvoltarea relativă a unor regiuni anatomice:
- respirator
- digestiv
- muscular
- cerebral.

Sigaud şi McAuliffe au diferenţiat, pe baza dezvoltării relative a unor regiuni anatomice, patru tipuri: respirator, digestiv, muscular şi cerebral, fiecare cu predispoziţii morbide proprii. Fără îndoială, o asemenea clasificare este prea simplistă. Bogomolet a luat ca bază a tipologiei structura ţesutului conjuctiv, pe care o diferenţia în următoarele tipuri: păstos, fibros, astenic (fin), lipomatos. El admitea că particularităţile fiziopatologice ale organismului sunt strâns legate de aceste diferenţe structurale.

Clasificarea somatomotrice a lui Kretschmer:
- subţire
- îndesat
- atletic
- displastic
- normal

Una din cele mai cunoscute tipologii somatomotrice este a lui Kretschmer, care diferenţia cinci tipuri constituţionale:
- tipul subţire (leptosom)
- tipul îndesat (picnic)
- tipul atletic
- tipul displastic, caracterizat prin structuri atipice ale feţei şi ale craniului
- tipul normal, cu proprietăţi şi înfăţişare medie obişnuită

Scanned with OKEN Scanner

Pentru Kretshmer, acestor tipuri somatice le corespund și anumite caracteristici ale reacțiilor metabolice, funcționale și psihice, cu deosebire evidentă la cele două tipuri extreme, leptosomii și picnicii.

Leptosomii sunt vagotonici, cu tendința la bradicardie, cu tendință la hipotensiune arterială, hipoglicemie, astenie.

Leptosomii sunt longilini (habitus phtisicus) vagotonici, cu tendința la bradicardie, volumul minut sau debitul cardiac diminuate. Sunt hiposuprarenalieni, cu tendință la hipotensiune arterială, hipoglicemie, curbă plată a hiperglicemiei provocate, oboseală musculară, astenie etc; desigur, nu este vorba de o insuficiență glandulară patentă. Sunt predispuși la exagerarea proceselor catabolice, la tulburări respiratorii, digestive (ulcer gastroduodenal), nervoase, iar din punct de vedere psihic au un caracter închis, introvert, enigmatic, nesociabil, înclinat la gândire abstractă, la fixism, la fanatism, cu tendință spre schizofrenie.

Picnicii sunt simpaticotonici cu tendință la tahicardie, obezitate, hipertensiune arterială, hiperglicemie, poliglobulie.

Picnicii au diametrele transversale exagerate, sunt simpaticotonici, cu tendință la tahicardie, creșterea volum minutului, a solicitării cardiace. Prezintă obezitate tronculară, musculatura extremităților puțin dezvoltată, tendință la hipertensiune arterială, hiperglicemie, diabet, poliglobulie și tulburări vasculare ca: venectazii, varice, hemoroizi, toate ca expresie a hipercorticismului; comportamental, au un caracter deschis, extrovert, sociabil, adaptabil dar instabil, înclinat la observarea naturii, idei practice. În cazul unei îmbolnăviri psihice, picnicii sunt predispuși la un sindrom maniaco-depresiv.

Este rar ca un individ să corespundă exact unuia din cele cinci tipuri descrise; cel mai adesea se observă forme mixte, mai ales că influențele lumii externe – obiceiuri alimentare, profesie ș.a., pot modifica în cursul vieții evoluția constituțională.

Toate aceste tipologii au defectul de a se baza pe devieri marcate de la normal și se pot aplica mai puțin majorității oamenilor.

Tipologia lui Kretshmer, ca și alte tipologii similare cum sunt cele bazate pe aspectul variat datorat unor dezechilibre endocrine (Parhon, Levi, Pende), tipul hiper sau hipotiroidian, hiper sau hipohipofizar etc, au defectul că se bazează pe devieri marcante de la normal, ating sau intră cu totul în patologie și se pot aplica mai puțin majorității oamenilor normali. Relațiile aspectelor morfologice cu particularitățile funcționale nu au putut fi mai adânc evidențiate și dovedite.

Mai amintim, în fine, de clasificarea pe baza aspectelor de dezechilibrare neurovegetativă, care, diferențiază un tip simpaticotonic și unul vagotonic. Dar, în concepția lui Danielopolu, privind activitatea SNV și această clasificare s-a dovedit prea schematică pentru a fi capabilă să caracterizeze individul normal. S-a văzut că tonusul vegetativ poate varia chiar la același om, de la un sector visceral la altul și chiar în același sector, de la o dată la alta.

Scanned with OKEN Scanner

Toate aceste încercări de caracterizare a tipului constituţional s-au dovedit deci imperfecte şi schematice. Ele au defectul că dau, în general, prioritate unor aspecte somatice, sau unui comportament patologic şi mai puţin particularităţilor fiziologice. În realitate, cei mai mulţi oameni se pot încadra cu greu în una sau în lat din aceste categorii. Pe de altă parte, clasificările amintite nu reflectă nici caracterele cele mai evoluate, calitativ specifice, ale diferenţelor dintre indivizi, caractere care sunt cel mai bine reprezentate în modul în care informaţia genetică şi experienţa preclinică (bio-psiho-socio-culturală) se exprimă în dinamica activităţii nervoase superioare (ANS). O clasificare bazată pe dinamica ANS a făcut-o Pavlov.

El a adoptat un criteriu de clasificare pur funcţională, bazat pe rolul coordonator al ANS asupra tuturor sistemelor funcţionale şi organice, care controlează deci, întreaga activitate normală şi patologică. El a plecat de la observaţiile făcute asupra diferenţelor de comportare a câinilor, supuşi condiţionării prin alegerea a trei criterii sau moduri de manifestare a ANS:

Pavlov a adoptat o clasificare bazată pe rolul coordonator al activităţii nervoase superioare.

1. energia funcţională cu care se produc procesele de excitaţie şi de inhibiţie corticală.
2. echilibrul funcţional, capacitatea de a păstra un anumit raport mereu adaptabil între intensitatea proceselor de excitaţie şi a celor de inhibiţie.
3. mobilitatea, viteza cu care aceste două modalităţi funcţionale se pot succeda.

Fiecare din cele trei proprietăţi caracteristice ale ANS poate varia în sensul unei intensificări sau diminuări. Din combinarea lor, luate câte trei, rezultă 24 de tipuri de comportare, care din punct de vedere practic se pot reduce la 4:

Clasificarea Pavlov:
- energic, echilibrat şi mobil
- energic, echilibrat şi inert
- energic, dezechilibrat
- slab

1. Tipul energic, echilibrat şi mobil, ar corespunde în tipologia hipocratică, tipului sanguin.
2. Tipul energic echilibrat, dar mai puţin mobil (inert), ar corespunde în tipologia hipocratică, tipului flegmatic.
3. Tipul energic, dar dezechilibrat, la care predomină procesele de excitaţie, ar corespunde vechiului tip hipocratic, coleric sau biliar.
4. Tipul slab, în tipologia hipocratică, ar corespunde tipului melancolic.

Spre deosebire de celelalte tipologii, Pavlov a arătat că tipurile descrise de el nu sunt imuabile şi se pot identifica, fiind legate în mai mare măsură de condiţiile de viaţă, de educaţie, de învăţătură, în sensul cel mai larg al cuvântului. Un antrenament atent, bazat pe cunoaşterea legilor activităţii corticale, poate transforma un tip slab în unul relativ mai tare.

Scanned with OKEN Scanner

Importanţa modului de viaţă pentru modelarea tipului de activitate nervoasă superioară, reiese din următoarea experienţă a unuia din colaboratorii lui Pavlov, Maiorov. Acesta a împărţit un grup de căţei, după naştere, în două loturi. Pe unul din ele l-a ţinut tot timpul în cuşcă, izolat de lumea din jur, iar cel de-al doilea lot, l-a lăsat în deplină libertate. Puii închişi au rămas extrem de inhibabili şi păreau să aparţină tipului slab. La ei predominau procesele de inhibiţie extern şi reflexul de "panică", care reprezenta, după Pavlov, reflexul prudenţei primare. În condiţiile vieţii normale, pe măsură ce se îmbogăţeşte experienţa individuală, acest reflex face loc aceluia "de investigaţie". Dar animalele, care nu au trecut prin "şcoala vieţii", au rămas la reflexul de panică, care masca posibilităţile reale de reacţie ale scoarţei cerebrale.

Fără îndoială că, factorii care modifică activitatea nervoasă superioară pot modifica şi caracterele tipologice. La câine, rutul, sarcina, alăptarea, scad capacitatea de diferenţiere, accentuând inhibiţiile externe. Acelaşi lucru se întâmplă şi datorită tulburărilor endocrine, bătrâneţii etc.

In funcţie de predominanţa primului sau celui de-al doilea sistem de semnalizare:
-gânditor
-artistic
-intermediar

Evidenţierea celui de-al doilea sistem de semnalizare la om şi interrelaţia acestuia cu primul sistem, a permis să se distingă trei tipuri principale de ANS:

- gânditor, cu predominanţa relativă a celui de-al doilea sistem
- artistic, cu predominanţa relativă a primului sistem
- intermediar, care prezintă un echilibru între cele două sisteme de semnalizare.

Stabilirea tipului de ANS în clinica umană ar avea importanţă, dar metodele de investigaţie sunt destul de complicate şi imprecise.

Personalitatea de tip A se caracterizează prin spirit de competiţie, de ambiţie, de hiperactivitate.Riscul cardiopatiei ischemice este foarte crescut la aceste persoane.

În ultimii ani este discutată şi aşa-numita "personalitate coronariană". Astfel, Rosenman şi Friedman descriu la coronarieni un comportament de tip "A", caracterizat printr-un spirit de competiţie, de ambiţie, de urmărire permanentă a reuşitei profesionale şi sociale, printr-o tendinţă de hiperactivitate, nerăbdare, agitaţie fizică, ostilitate faţă de cei din jur, adeseori reprimată. Riscul cardiopatiei ischemice este de 6 ori mai mare la tipul "A", faţă de indivizii încadraţi în comportamentul de tip "B", care nu prezintă trăsăturile de mai sus.

Scanned with OKEN Scanner

TESTE

Întrebări tip complement simplu

1. Care din următoarele afirmații despre constituția organismului este falsă:
   A. Este rezultatul modificărilor pe care genotipul le suferă în cursul vieții
   B. Este rezultatul influenței lumii externe asupra factorului ereditar
   C. Este totalitatea factorilor morfologici și funcționali, care permit organismului să reacționeze într-un anumit mod la acțiunea agenților de mediu
   D. Constituția poate fi influențată de alimentație
   E. Bolile cronice pot avea repercursiuni asupra constituției

2. Factorii fizici modifică reactivitatea organismului prin următoarele mecanisme cu o EXCEPȚIE:
   A. Scăderea răspunsului imun
   B. Deficiențe vitaminice
   C. Modificarea metabolismului celular
   D. Scăderea funcției de fagocitoză
   E. Tulburări circulatorii

3. *Factorii chimici intervin în reactivitatea organismului prin următoarele mecanisme cu o EXCEPȚIE:*
   A. Exces sau deficit de principii alimentare
   B. Efectele secundare ale medicamentelor
   C. Efectul ritmurilor ciracdiene asupra organsimului
   D. Efectul alcoolului asupra organismului
   E. Efectului tutunului asupra organismului

Întrebări tip complement grupat

La următoarele întrebări răspundeți după modelul de mai jos:
   A. Dacă afirmațiile 1, 2 și 3 sunt corecte
   B. Dacă afirmațiile 1 și 3 sunt corecte
   C. Dacă afirmațiile 2 și 4 sunt corecte
   D. Dacă numai afirmația 4 este corectă
   E. Dacă toate afirmațiile sunt corecte sau nici o afirmație nu este corectă

4. Bătrânețea poate influența reactivitatea organismului prin următoarele tulburări:
   1. Limitarea capacității de adaptare a sistemelor funcționale
   2. Deficite enzimatice prin epuizarea sistemelor de sinteză proteică
   3. Acumularea efectelor mutațiilor genice crește riscul de malignizare
   4. Scăderea rezistenței organismului
   5. Tulburări de termoreglare

Scanned with OKEN Scanner

5. Care din următoarele carcterizează tipul leptosom:
   1. Longilin
   2. Vagoton
   3. Hipoglicemie
   4. Tahicardie
   5. Hipertensiune arterială

6. Care din următoarele caracterizează tipul picnic
   1. Obezitate tronculară
   2. Hipotensiune arterială
   3. Hiperglicemie
   4. Scăderea debitului sanguin
   5. Hipocorticism

Întrebări tip asociere simplă

Asociați următoarele tipuri constituționale cu reacțiile caracteristice:

7. Sanguin
8. Flegmatic
9. Coleric
10. Melancolic

A. Energic, echilibrat, mobil
B. Energic, echilbrat, mai puțin mobil
C. Energic, dezechilibrat, predomină procesele de excitație
D. Slab

Asociați următoarele tulburări cu perioada de viață caracteristică:

11. Scăderea capacității de apărare antiinfecțioasă, sistemele funcționale prezintă o labilitate marcată, pot apare modificări de comportament
12. Limitarea capacităților de adaptare a sistemelor funcționale, tulburări metabolice, deficite enzimatice, crește frecvența proceselor maligne
13. Capacitate de apărare antibacteriană bună, predomină boli legate de creștere
14. Echilibrul neuroendocrin atinge nivele maxime, capacitățile de adaptare și rezistență sunt maxime
15. Involuția activității genitale, procesele degenerative se accentuează, frecvența cancerului crește

A. Copilăria
B. Pubertatea
C. Vârsta adultă
D. Climacterium
E. Bătrânețea

Scanned with OKEN Scanner

Întrebări tip cauză-efect

La întrebările cu DEOARECE răspundeți după următorul model:

A. Dacă ambele afirmații sunt adevărate și între ele există o relație cauză-efect
B. Dacă ambele afirmații sunt adevărate, dar între ele nu există relație cauză-efect
C. Dacă prima afirmație este adevărată, iar a doua este falsă
D. Dacă prima afirmație este falsă, iar a doua este adevărată
E. Dacă ambele afirmații sunt false

16. La bătrâni, apar mai frecvent procese autoimune DEOARECE capacitatea de recunoaștere a selfului este amplificată.

17. Terapia anticanceroasă trebuie administrată într-un anumit moment circadian DEOARECE proliferarea celulară prezintă un ritm circadian.

Scanned with OKEN Scanner

Capitolul 4.

ADAPTAREA ŞI MOARTEA CELULARĂ

I. ADAPTAREA CELULARĂ

1. INTRODUCERE

Celulele trăiesc într-un context social căruia i se adaptează în permanenţă.

Celulele nu trăiesc singure, ci într-un context social, împreună cu celule asemănătoare sau diferite cu care schimbă, continuu, mesaje fizice şi chimice. Adaptarea este, aşadar, o permanenţă, o condiţie implicită funcţionării normale a oricărei celule care ţine de plasticitatea construcţiei sale interne.

Cu toate acestea, oricît de complexă ar fi capacitatea lor de adaptare, celulelor nu le este permis un comportament egoist - ele nu îşi pot îndeplini propriul program decît în măsura în care contextul le permite. Contextul, la rândul său, constituie o ierarhie de programe şi semnificaţii. Există programe locale, controlate biochimic paracrin sau prin intermediul cuplării mecanice - matrice extracelulară - citoschelet care face posibilă transducţia informaţiei pe cale mecanică la diferite distanţe; programe de organ sau de sistem controlate hormonal, neurologic sau imun. În fine, programe ale organismului, ca entitate autonomă, guvernate de informaţii sau, mai bine spus, de semnificaţii nesuperpozabile direct conceptului de informaţie biologică cu care operează biologia moleculară. Dar conceptul de informaţie este mult prea vast şi instabil pentru a face subiectul acestei discuţii. În cele ce urmează vor fi expuse acele modalităţi prin care celulele se adaptează aşa cum sunt descrise ele de experimentele şi modelele actuale.

2. MECANISME GENERALE ALE ADAPTĂRII CELULARE

În adaptarea celulară se descriu diferite mecanisme de *feed-back*.

În ceea ce priveşte adaptarea celulară, o serie de comportamente şi mecanisme au fost caracterizate:

- In cazul semnalizării chimice, adaptarea permite celulelor să răspundă la *modificări în concentraţia ligandului* printr-un mecanism de feed-back negativ care operează cu o anumită perioadă de latenţă. Aceasta înseamnă că orice stimul antrenează un răspuns destinat să îi limiteze acţiunea. Dar, datorită perioadei de latenţă pe care circuitul de feed-back o implică, o modificare bruscă a stimulului se face resimţită înainte ca răspunsul adaptativ să-i poată limita efectul.

Scanned with OKEN Scanner

- Mecanismele adaptării la acţiunea unor semnale chimice acţionează mai rapid sau mai lent.
- Descreşterea (down-regulation) numărului de receptori membranari specifici pentru semnal, necesită cîteva ore şi determină desensibilizarea celulei la stimul. Receptorii pot fi însă activaţi sau inactivaţi prin fosforilare în decurs de cîteva minute. Alteori adaptarea se realizează prin modificări ale proteinelor implicate în transducţia semnalului într-un interval de timp intermediar.
- Alte adaptări implică o virare o celulei de la producerea unui anume tip de proteine către alte tipuri de proteine sau o marcată hiperproducţie a unui grup de proteine, aşa cum se întâmplă în cazul celulelor producătoare de variate tipuri de colagen şi proteine ale matricei extracelulare în inflamaţia cronică şi fibroză..
- Există adaptări asociate cu inducerea de noi sinteze proteice de către celule, cum se întâmplă în răspunsul la şocul termic.

Adaptarea celulară poate fi rapidă sau lentă în funcţie de mecanismele angrenate.

Proteinele şocului termic

Deşi iniţial au fost observate în condiţii de hipertermie, de unde numele de proteine ale şocului termic[1], acestor proteine li se potriveşte mai bine numele de *proteine de stres*, deoarece se cunoaşte acum că expresia lor poate fi indusă de un număr de stimuli nocivi, incluzând ischemia, infecţiile virale, analogi ai aminoacizilor, variate metale grele etc.. Aceste molecule par să fie esenţiale pentru supravieţuirea celulelor agresate la toate speciile. Proteinele de şoc termic sunt prezente în celulele normale, unde joacă un rol important în metabolismul normal al celulei. Două familii de asemenea proteine - Hsp 70 şi Hsp 60 - numite, de asemenea, chaperone sunt intim implicate în plierea proteinelor intracelulare precum şi în direcţionarea acestora către destinaţia lor finală. Altă proteină de şoc termic, ubiquitina, deşi de mici dimensiuni, deţine un rol critic în degradarea proteinelor, deoarece proteinele intracelulare destinate a fi degradate sunt mai întai marcate prin conjugare cu ubiquitina. Astfel, în stres, se presupune că chaperonele salvează proteinele nepliate sau polipeptidele agregate, în timp ce ubiquitina faciliteaza degradarea proteinelor denaturate, protejând în acest mod celula de lezări ulterioare.

Proteinele şocului termic facilitează *repararea proteinelor* denaturate şi selectează acele proteine a căror funcţie nu mai poate fi restabilită.

Raspunsul de tip şoc termic pare să limiteze necroza tisulară în leziunile de reperfuzie. Capacitatea anumitor arii din sistemul nervos de a supravieţui atacului ischemic este corelată cu

[1] Heat shock proteins – Hsp

Scanned with OKEN Scanner

creşterea expresiei proteinelor de stres. În plus, este posibil ca toxicitatea anumitor medicamente, cum ar fi adriamicina, să fie în legatură cu inhibarea proteinelor de şoc termic.

3. INTEGRAREA SEMNALELOR LA NIVEL CELULAR

Adaptarea celulară presupune integrarea permanentă a semnalelor.

Adaptarea interesează toate compartimentele celulare şi implică procese care încep cu legarea agonistului de receptor, continuă cu transducţia semnalului, transcripţia genică, translaţia, împachetarea şi se termină cu direcţionarea proteinelor către locul lor de acţiune. Şi aceasta urmărind doar o singură buclă de activare. Dar fiecare celulă a unui organism multicelular de complexitatea celui animal este bombardată în fiecare moment cu semnale - semnale care îi reglează metabolismul, locomoţia, care îi dictează diferenţierea, diviziunea sau moartea. În general, toate aceste semnale se transmit prin diverşi mesageri către înteriorul celulei unde sunt integrate, amplificate, procesate.

Reţele informaţionale celulare

Reţelele neurale sunt simulări computaţionale ale funcţionării creierului. Ele pot modela integrarea intracelulară a semnalelor.

Căile de semnalizare intracelulare, văzute în ansamblul lor, formează, datorită conexiunilor dintre ele, o reţea în care semnalele sunt procesate pe rute paralele multiple care interacţionează. Acest model de funcţionare a celulei este inspirat din inteligenţa artificială, mai precis din ***reţelele neurale*** destinate iniţial să simuleze pe computer procesarea informaţiilor la nivelul creierului. Reţelele neurale sunt construite cu un anumit grad de plasticitate, în sensul că fiecare unitate din reţea (numită metaforic neuron) îşi poate modifica numărul şi tăria legăturilor aferente şi eferente cu alte elemente. Aceste reţele pot fi antrenate să îndeplinească sarcini precise, i.e. să recunoască modele specifice de input şi să răspundă cu modele de output dorite. Învăţarea presupune compararea outputului real cu modelul cerut şi constă în selectarea configuraţiilor interne optime printr-un procedeu de feed-back. În decursul antrenării legăturile interne se modifică atît ca număr cît şi ca tărie pînă când se atinge o configuraţie optimă pentru îndeplinirea sarcinii propuse.

Reţele neurale la nivel celular

Cascadele de protein-kinaze şi molecule adaptor pot funcţiona ca sisteme paralele de prelucrarea a datelor care interacţionează.

- Nu este obligatoriu ca unităţile unei reţele precum cele descrise să fie neuroni. Ele pot fi la fel de bine proteine de semnalizare intracelulară. De exemplu, protein kinazele primesc input-uri, prin fosforilare sau cuplare cu alte proteine, de la un număr de căi de semnalizare. Aceste input-uri reglează în mod colectiv activitatea catalitică a kinazelor. La rândul, ei fiecare kinază fosforilează

Scanned with OKEN Scanner

substraturi proteice în aval, în aceeaşi cascadă de semnalizare sau într-una paralelă. În termenii unei reţele, protein kinazele integrează input-uri şi răspund prin output-uri corespunzătoare.

- În cazul organismelor, antrenarea se realizează în cursul evoluţiei, prin mutaţii genetice întîmplătoare şi selecţia naturală a variantelor cele mai performante. Astfel, mutaţiile care cresc performanţa unei reţele de semnalizare, permiţându-i acesteia o discriminare superioară a mesajelor, poate constitui un avantaj selectiv pentru organism fiind reţinută în patrimoniul genetic al speciei.

Reţelele celulare sunt robuste

O consecinţă a bogăţiei de conexiuni pe care arhitectura unei reţele neurale o implică este faptul că, o dată ce reţeaua a fost instruită să îndeplinească o sarcină, performanţa ei nu este uşor de compromis prin modificarea sau îndepărtarea unor elemente componente. Dacă o unitate răspunde optimal atunci când primeşte aferenţe de la şase alte unităţi, ea va continua să răspundă, deşi suboptimal, şi când primeşte aferenţe de la cinci unităţi. Altfel spus, defectele locale nu abolesc capacitatea reţelei ci doar îi reduc performanţa.

Asemenea tip de reţele prezintă puncte vulnerabile a căror afectare perturbă performanţa şi funcţiile reţelei.

În mod similar, este de presupus că o reţea de semnalizare celulară va manifesta aceeaşi stabilitate ca si corespondentele sale artificiale. Un singur defect nu este suficient pentru a deturna eficienţa reţelei. Bunăoară, disfuncţia unei protein-kinaze consecutivă unei mutaţii genetice poate să nu perturbe esenţial activitatea celulară. Desigur, modelul utilizat este deocamdată prea simplu şi nu discriminează unităţile componente ale reţelei după importanţa lor, oferindu-le tuturor un rang egal. Ceea ce nu este cazul cascadelor de semnalizare celulară. Într-o celulă există zone vulnerabile a căror modificare poate avea consecinţe majore şi zone robuste în care redundanţa compensează posibilele defecte. Felul în care fenotipul unei celule poate fi esenţial deturnat prin perturbarea succesivă a elementelor cheie din arhitectura informaţională este foarte bine ilustrat de oncogeneză.

PATTERNURI ADAPTATIVE ÎN HOMEOSTAZIA TISULARĂ

În numeroase circumstanţe celulelor li se impune un comportament adaptativ colectiv, care reflectă coerenţa funcţională a unui ţesut sau a organului din care el face parte. Adaptarea interesează creşterea şi diferenţierea celulară şi se manifestă prin patru mari tipuri de modificări: hiperplazia, hipertrofia, atrofia şi metaplazia.

Scanned with OKEN Scanner

1. Hiperplazia

Hiperplazia constă în multiplicarea numărului de celule într-un ţesut cu păstrarea intactă a caracterelor fenotipice.

Hiperplazia reprezintă o creştere a numărului de celule într-un organ sau ţesut, care va avea astfel un volum crescut. Hipertrofia (creşterea marimii celulei) şi hiperplazia sunt strâns legate şi deseori se produc în acelaşi timp. Hipertrofia nu implică diviziunea celulară, pe când hiperplazia se produce dacă celula este capabilă să sintetizeze ADN, ceea ce va permite o diviziune mitotică.

Hiperplazia fiziologică este reprezentată de :

1. ***Hiperplazia hormonală***, cel mai bine exemplificată de proliferarea epiteliului glandular al sânului la femeia la pubertate şi în timpul sarcinii, şi de hiperplazia fiziologică ce se produce în uterul gravid.
2. ***Hiperplazia compensatorie***, de exemplu, hiperplazia ce se produce când o porţiune din ficat este înlăturată (hepatectomie parţială). Hiperplaza compensatoriei posthepatectomie se desfaşoară în etape (fig.1):

1. iniţierea hepatocitelor prin factori nespecifici
2. acţiunea factorilor de creştere
3. activarea protooncogenelor implicate in proliferarea celulară
4. acţiunea inhibitorilor creşterii şi încetarea proliferării atunci cand masa hepatică a fost restabilită.

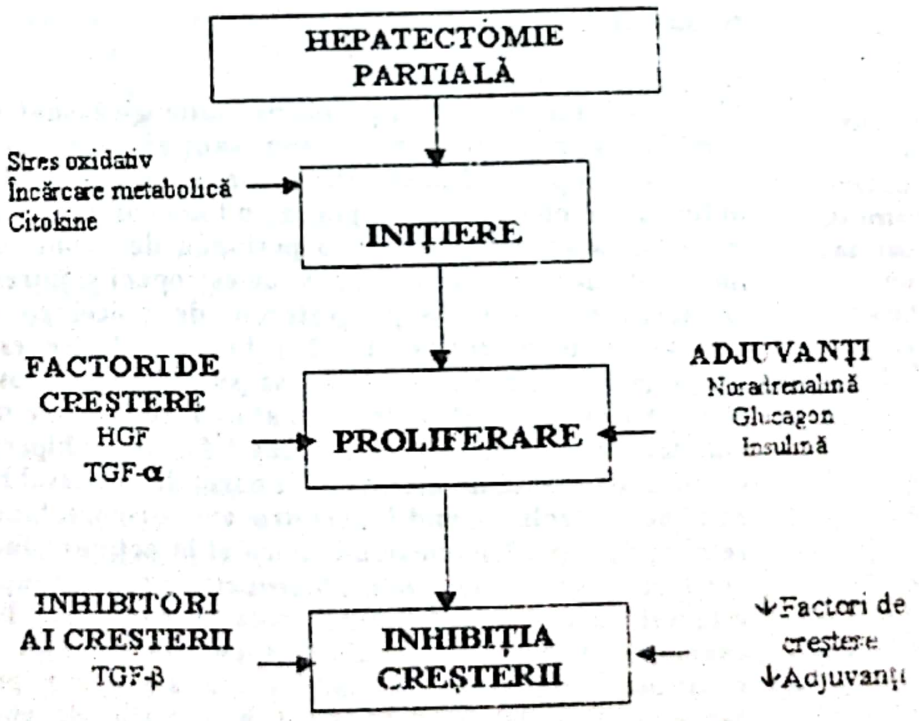


Fig 1.: Etapele producerii hiperplaziei hepatice compensatorii posthepatectomie parţială

Scanned with OKEN Scanner

Proliferarea celulelor este dependentă de acţiunea unor factori de creştere. în cazul ţesutului hepatic doi dintre aceştia par sa fie mai importanţi: TGF-α (transforming growth factor) şi HGF (hepatocyte growth factor). Factorii de creştere, totuşi, nu constituie un semnal suficient pentru proliferarea hepatică normală. În consecinţă, a fost sugerată existenţa unor semnale de "iniţiere" care, acţionand la nivelul celulelor restante, pregătesc terenul pentru intervenţia factorilor de creştere. Dintre asemenea semnale de "iniţiere" fac parte încărcarea metabolică secundară hepatectomiei, citokinele sau stresul oxidativ, întrucât acestea au capacitatea de a activa genele de creştere *c-fos*, *c-myc*, *c-jun*, gene a căror expresie este indusă şi de către factorii de creştere "profesionişti". Lor li se adaugă anumiţi hormoni cum ar fi insulina, glucagonul şi noradrenalina, al căror nivel în sânge este de asemenea crescut după hepatectomie, şi care pot funcţiona ca adjuvanţi pentru proliferare.

Hiperplazia este iniţiată de semnale de creştere şi presupune activarea unor protooncogene.

După ce masa celulară a fost restaurată, oprirea creşterii celulare pare să fie produsă atît de reducerea activatorilor cît si de acţiunea unor inhibitori ai creşterii, sintetizaţi chiar de către ficat (TGFβ).

Hiperplazia este, de asemenea, un răspuns important al celulelelor ţesutului conjunctiv în vindecarea rănilor, în care fibroblaştii şi vasele de sânge proliferează, ajutând procesului de reparare. În aceste condiţii factorii de creştere sunt responsabili de hiperplazie.

Hiperplazia patologica

Hiperplazia este un răspuns celular controlat, dar poate să constituie punctul de plecare al unei proliferări maligne.

Multe din formele de hiperplazie patologică sunt situaţii de stimulare hormonală excesivă sau sunt efecte ale factorilor de creştere asupra celulelor ţintă. Un exemplu de hiperplazie indusa hormonal este hiperplazia endometrului. După perioada menstruală normală, există o perioadă de proliferare rapidă indusă de hormonii hipofizari şi de estrogeni şi întreruptă prin creşterea nivelelor de progesteron, de obicei cu 10-14 zile înainte de menstruaţie. Dacă echilibrul dintre estrogeni şi progesteron este tulburat în sensul creşterii absolute sau relative a cantităţii de estrogeni, atunci se produce hiperplazia glandelor endometriale. Deşi această formă de hiperplazie este o cauză frecventă de metroragii anormale, procesul hiperplazic ramâne controlat. Cand hiperestrogenia dispare, hiperplazia se remite, deci celulele răspund normal la acţiunea factorilor de creştere. Acest răspuns la mecanismele de control supracelulare este cel care diferenţiaza hiperplazia patologică benignă de cancer. Totuşi, trebuie subliniat că hiperplazia patologică constitue solul fertil în care poate să apară proliferarea canceroasă. Astfel, pacientele cu hiperplazii ale endometrului prezintă un risc crescut pentru dezvoltarea cancerului endometrial. Unele virusuri sunt capabile să determine proliferarea excesivă a celulelor infectate. Este cazul papiloma virusurilor care produc verucile vulgare. Aceste verucozităţi tegumentare sunt compuse din mase largi de epiteliu hiperplazic.

Scanned with OKEN Scanner

2.Hipertrofia

Hipertrofia reprezintă creşterea în volum a celulelor ca răspuns adaptativ la o suprasolicitare.

Se referă la o creştere a mărimii celulelor, şi prin aceasta, la o creştere în mărime a organelor. Astfel, organul hipertrofiat nu are celulele noi, ci numai celule cu volum crescut. Hipertrofia celulelor este rezultatul sintezei unui exces de componente celulare.
Poate fi fiziologică sau patologică.

Hipertrofia fiziologică

Creşterea fiziologică a uterului în timpul sarcinii implică atât hiperplazia, cât şi hipertrofia. Hipertrofia celulară este stimulată de hormonii estrogeni prin receptori pentru estrogeni ai muşchilor netezi, care permit interacţiunea hormonilor cu ADN-ul nuclear, ceea ce duce la o creştere a sintezei de proteine musculare, şi la o creştere a mărimii celulare.
Hipertrofia, ca un raspuns adaptativ, este exemplificată şi prin mărirea musculaturii striate. Muşchii striaţi, atât din inimă cât şi cei scheletici, sunt cei mai capabili de hipertrofie, probabil deoarece ei ***nu*** pot să se adapteze la nevoile metabolice crescute prin diviziune mitotică şi formarea mai multor celule.

Hipertrofia patologică

Dacă în cazul muşchilor striaţi hipertrofia este consecinţa unei creşteri pe termen lung a travaliului muscular, în inimă, cel mai comun stimul este încărcarea hemodinamică cronică datorată fie hipertensiunii, fie unei afecţiuni valvulare (fig.2). Se produce o sinteză crescută a microfilamentelor, realizând un echilibru între creştere şi capacitatea funcţională a celulei. Cu cât numărul de microfilamente este mai mare, cu atât este posibil un travaliu mai intens.

În hipertrofia miocardică se produc modificări calitative ale lanţurilor de actină şi de miozină care modifică performanţa contracţiei.

Nu numai mărimea, dar şi fenotipul miocitelor individuale este alterat în hipertrofii. În supraîncarcarea de volum, de exemplu, există un viraj al sintezei proteinelor contractile către producerea de forme fetale sau neonatale, prin derepresia genelor corespunzătoare. De exemplu, există o activare a lanţului greu β al miozinei (beta myosin heavy chain - β MHC) şi o represie a genei α MHC, precum şi o virare de la genele de izoactina a cardiace la cele

Fig. 2. Hipertrofie ventriculară stângă

Scanned with OKEN Scanner

α scheletice - prin ambele alterări se produce o încetinire în viteza contracţiei fibrelor hipertrofiate.

În producerea hipertrofiei cardiace acţionează cel puţin două grupe de semnale:

- iniţiatori mecanici, cum ar fi întinderea
- iniţiatori trofici, cum ar fi factorii de creştere polipeptidici şi agenţii vasoactivi (angiotensina II, noradrenalina)

Oricare ar fi mecanismul exact al hipertrofiei, el atinge o limită, peste care mărirea muşchiului nu mai este capabilă să compenseze creşterea sarcinii şi apare insuficienţa cardiacă. În acest stadiu, în fibrele miocardice au loc un număr de modificari degenerative dintre care cele mai importante sunt liza şi pierderea elementelor contractile. Factorii limitanţi pentru continuarea hipertrofiei şi cauzele insuficienţei cardiace sunt puţin înţelese, dar ele pot fi legate de limitarea aportului de sânge în fibrele hipertrofiate, scăderea capacităţii oxidative a mitocondriilor, alterări în sinteza şi degradarea proteinelor, alterări ale citoscheletului.

Deşi hipertrofia şi hiperplazia sunt procese disticte, ele se produc frecvent împreună şi pot fi iniţiate de aceleaşi mecanisme. Creşterea uterului indusă de estrogeni implică atât sinteza de ADN, cât şi mărirea de volum a muşchilor netezi şi a epiteliului.

3. Atrofia

Micşorarea mărimii celulelor prin pierderea componentelor celulare este denumită atrofie. Acest proces reprezintă o formă a răspunsului adaptativ. Când este implicat un număr suficient de celule, întregul ţesut sau organ devine atrofic.

Cele mai importante cauze de atrofie sunt:

- reducerea lucrului mecanic
- pierderea inervaţiei
- scăderea aportului de sânge
- nutriţie deficitară
- pierderea stimulării endocrine

Atrofia unui organ sau ţesut combină scăderea numărului de celule cu scăderea volumului celular.

O atrofie musculară poate fi observată în cazul imobilizării unui membru în aparat gipsat sau ca urmare a pierderii inervaţiei, în poliomielită sau secţiuni nervoase. La vârstnici, creierul suferă un proces de atrofie progresivă, probabil ca urmare a aterosclerozei care îngustează lumenul vaselor cerebrale, iar glandele sexuale se atrofiază prin pierderea stimulării hormonale. Unele din aceste situaţii sunt fiziologice (ex. pierderea stimulării endocrine la menopauză), pe când altele sunt patologice (pierderea nervilor). Prin realizarea unui echilibru între scăderea aportului de sânge, nutriţiei şi stimulării trofice, pe de o parte, şi volumul celular scăzut, pe de altă parte, se obţine adaptarea celulei la noile condiţii. Deşi celulele atrofiate pot avea funcţiile diminuate, ele nu îşi încetează activitatea.

Scanned with OKEN Scanner

Mecanismele biochimice responsabile pentru atrofie nu sunt complet înţelese, dar există o tulburare în echilibrul dintre producerea şi degradarea proteinelor. Astfel, fie o scădere a sintezei, fie o creştere a catabolizării proteinelor, fie ambele mecanisme pot conduce la atrofie. Hormonii, şi în special insulina, hormonii tiroidieni, glucocorticoizii şi prostaglandinele au un rol important în turnover-ul proteinelor.

4. Metaplazia

Metaplazia este o modificare reversibilă în care o celulă adultă (epitelială sau mezenchimală) este înlocuită cu un alt tip de celulă adultă. Acest proces reprezintă, de asemenea, o substituţie adaptativă a celulelor mai sensibile la o agresiune, cu tipuri de celule care pot rezista mai bine solicitărilor din mediu. Cea mai frecvent observată metaplazie este înlocuirea epiteliului cilindric cu cel scuamos, aşa cum se întâmplă în tractul respirator ca răspuns la iritaţia cronică. La fumători, epiteliul pseudostratificat al traheei şi bronşiilor este frecvent înlocuit, local sau pe arii extinse, cu epiteliu pavimentos stratificat. Prezenţa calculilor în ductele pancreatice, parotidiene sau biliare poate conduce la înlocuirea epiteliului cilindric secretor normal cu un epiteliu scuamos stratificat nefuncţional. Influenţele care predispun la metaplazie, dacă persistă, pot induce transformarea canceroasă a epiteliului metaplaziat. Astfel, cea mai frecventă formă de cancer a căilor aeriene conţine celule scuamoase. Totuşi, metaplazia de la epiteliul scuamos la cel cilindric este, de asemenea, posibilă. Aşa se întâmplă în esofagita Barrett, în care epiteliul scuamos esofagian este înlocuit cu epiteliu cilindric gastric, iar cancerul ce poate apare este de tip adenocarcinom. Metaplazia se poate produce şi în celulele mezenchimale, dar pare a avea un apect adaptativ mai puţinm clar. Celulele ţesutului conjunctiv fibros pot să se transforme în osteoblaste sau condroblaste pentru a produce os sau cartilagiu, ceea ce în mod normal nu se întâmplă.

Metaplazia se produce printr-o reprogramare genetică celulară.

- Mecanismele metaplaziei implică o reprogramare genetică a celulelor stem (care se ştie că există în cele mai multe epitelii), sau a celulelor mezenchimale nediferenţiate prezente în ţesutul conjunctiv.
- Diferite substanţe chimice, vitaminele sau factorii de creştere pot induce metaplazia.

II. MOARTEA CELULARĂ

Moartea celulară reprezintă consecinţa unei agresiuni, evenimentul ultim al lezării celulelor, dar este, în bună măsură, şi un proces fiziologic în embriogeneză, dezvoltarea sistemului imun sau involuţia hormono-dependentă. Lezarea celulelor poate avea multe cauze, şi probabil că nu există o cale finală comună a celulelor spre moarte.

Scanned with OKEN Scanner

A. STRUCTURI ŞI SISTEME CELULARE VULNERABILE

Deşi nu este întotdeauna posibil să fie determinat cu precizie locul biochimic de acţiune al agentului agresiv, patru sisteme intracelulare sunt în mod deosebit vulnerabile:

- membrana celulară, de a cărei integritate depinde homeostazia ionică şi osmotică a celulei
- metabolismul aerob, implicând fosforilarea oxidativă şi producerea de adenozintrifosfat (ATP)
- sinteza proteinelor enzimatice şi structurale
- aparatul genetic al celulei.

B. PRINCIPII GENERALE ALE LEZĂRII CELULARE

1. Elementele structurale şi biochimice ale celulei sunt atât de strâns relaţionate încat oriunde ar fi locul precis al atacului iniţial, lezarea locală conduce, prin reacţii în lanţ, la efecte secundare la distanţă. De exemplu, tulburarea metabolismului aerob afectează pompa de sodiu ATP-dependentă indispensabilă menţinerii echilibrului osmotic celular, ceea ce va determina tulburări în conţinutul de apă şi electroliţi a celulei.
2. Modificările morfologice caracteristice lezării celulare devin aparente numai după ce anumite sisteme biochimice suferă modificări critice.
3. Reacţiile celulelor la agresiune depind de tipul, durata şi severitate acesteia.
4. Consecinţele agresiunii depind, deasemenea, de tipul, adaptabilitatea şi starea celulei dinaintea agresiunii.
5. În functie de condiţiile 3 şi 4 o celulă agresată se poate îndrepta fie spre necroză, fie spre apoptoză (vezi în continuare).

C. TEME BIOCHIMICE MAJORE ÎN LEZIUNEA ŞI MOARTEA CELULARĂ

Se pot distinge patru teme biochimice majore care par să fie importante în medierea lezării celulare şi moartea celulară, oricare ar fi agentul agresiv. Acestea includ următoarele:

1. Radicalii liberi de oxigen

Radicalii liberi sunt specii chimice care au un singur electron neimperecheat pe orbita externa. În asemenea stare, ei sunt extrem de reactivi şi de instabili şi intră în interacţiune cu substanţele organice sau anorganice - proteine, lipide, glucide - în special cu situsurile cheie din membrane şi cu acizii nucleici. Mai mult, radicalii liberi iniţiază reacţii autocatalitice în care moleculele cu

Scanned with OKEN Scanner

Radicalii liberi sunt specii agresive care produc reacţii de distrugere în lanţ.

care interacţionează sunt convertite la rândul lor în radicalii liberi care propagă mai departe lanţul de reacţii nocive.

Radicalii liberi pot fi iniţiaţi în celule prin:

- absorbţia energiei radiante;
- reacţii endogene, de obicei oxidative, care se produc în timpul metabolizarea enzimatică a substanţelor chimice şi medicamentelor (ex. $CCl_3^{\bullet}$ ca produs al tetraclorurii de carbon)

Un electron neîmperecheat poate fi asociat cu aproape orice atom, dar radicalii liberi de oxigen, carbon şi azot sunt cei mai importanţi în procesele biologice. Cele mai importante specii reactive de oxigen sunt: superoxidul ($O_2^{\bullet}$), peroxidul de hidrogen (H_2O_2), ionul hidroxil ($OH^{\bullet}$).

Efectele acestor specii reactive sunt foarte largi, dar peroxidarea lipidică, oxidarea proteinelor şi lezarea ADN sunt în mod particular relevante:

1) Peroxidarea lipidelor membranare

Legăturile duble dintre atomii de carbon. ai acizilor graşi nesaturaţi care intră în constituţia lipidelor membranare poseda sunt vulnerabile la atacul radicalilor liberi de oxigen (în special $OH^{\bullet}$). Interacţiunea dintre lipide şi radicali formează peroxizii, care sunt la rândul lor specii reactive şi iniţiază o reducere ulterioară a altor acizi graşi. Rezultă un lanţ de reacţii autocatalitice, conducând la leziuni întinse la nivelul membranelor.

2) Modificarea oxidativa a proteinelor

Radicalii liberi promovează legarea încrucişată a grupărilor sulfhidril ai unor aminoacizi labili cum ar fi metionina, histidina, cistina şi lizina, producând fragmentarea lanţurilor de polipeptide.

3) Lezarea acidului dezoxiribonucleic (ADN)

Reacţiile cu tiamina din ADN produc ruperea unui lanţ de ADN, asemenea leziuni conducând fie la moartea celulei, fie la mutaţia neletală a unor gene cu risc de transformare malignă.

Formarea radicalilor liberi de oxigen este o cale comună a lezării celulare în procese variate cum ar fi leziunea chimica sau prin iradiere, îmbătrânirea celulară, distrugerea microbilor de către celulele fagocitare, leziunea inflamatorie, distrugerea celulelor tumorale de către macrofage etc.

Mecanisme de protecţie antiradicalică

Radicalii liberi pot să descrească spontan. Superoxidul, de exemplu, este instabil şi se transformă spontan în oxigen şi peroxid de hidrogen.

Scanned with OKEN Scanner

Există, totuşi, mai multe sisteme enzimatice şi nonenzimatice care contribuie la inactivarea reacţiilor determinate de radicalii liberi:

Prin neutralizarea radicalilor liberi, antioxidanţii sunt factori protectori antipatogeni.

- *Antioxidantii neenzimatici endogeni sau exogeni*, care fie blochează iniţierea formarii de radicali liberi, fie inactivează radicalii liberi. Exemple sunt: vitamina E, compuşii care conţin grupări sulfhidril (cisteina şi glutationul) şi proteinele serice (albumina, ceruloplasmina, transferina), ioni metalici (Se, Zn).
- *Antioxidanţii enzimatici* Aceştia sunt:

1. Superoxid dismutaza - care transforma superoxidul în H_2O_2
2. Catalaza - prezentă în peroxizomi, care descompune H_2O_2

$$2\,H_2O_2 \rightarrow O_2 + 2H_2O$$

3. Glutation peroxidaza - care catalizează capacitatea glutationului redus de a elibera hidrogen din –SH către un radical hidroxil sau către H_2O_2

$$2OH^{\bullet} + 2GSH \rightarrow 2\,H_2O_2 + GSSG \text{ sau}$$
$$H_2O_2 + 2GSH \rightarrow 2H_2O + GSSG$$

În multe procese patologice, efectul final indus de radicalii liberi depinde de echilibrul dintre formarea şi inactivarea radicalilor liberi.

2. Tulburarea homeostaziei calciului intracelular

Alterarea homeostaziei calciului poate declanşa o cascadă de evenimente care culminează cu lezarea celulei.

Pentru a juca rol de mesager secund Ca^{2+} liber citosolic trebuie menţinut în limite foarte joase de concentraţie ($\leq 10^{-7}$ M) comparativ cu Ca^{2+} extracelular ($\sim 10^{-3}$). Există astfel un gradient de concentraţie important care tinde să introducă Ca^{2+} în citosol şi căreia i se opun diferite mecanisme. Astfel, expulzia Ca^{2+} către exterior se realizează prin Ca^{2+}-ATPaze. În plus, Ca^{2+} intracelular mai este reglat şi de două organite celulare - reticulul endoplasmic şi mitocondria - care preiau Ca^{2+} citosolic.

În circumstanţe fiziologice, atunci când un semnal deschide canalele de Ca^{2+} de la nivel membranar se produce o eliberare masivă a Ca^{2+} în citosol, concentraţia acestuia creşte dramatic, fiind astfel activate procesele celulare calciu-dependente.

În anumite situaţii patologice precum *ischemia* şi *reperfuzia* (vezi în continuare), activitatea pompelor membranare se reduce ca urmare a scăderii sintezei de ATP. Concentraţia calciului citosolic creşte, producând un influx de Ca^{2+} de-a lungul membranei plasmatice şi eliberarea Ca^{2+} din mitocondrii şi reticulul endoplasmic. Dacă această creştere a Ca^{2+} este susţinută se produce activarea unor enzime, cu efecte posibil nocive asupra celulei. Enzimele cunoscute ca fiind

Scanned with OKEN Scanner

activate de Ca^{2+} includ *fosfolipazele* (promovând lezarea membranei), *proteazele* (care atacă atât proteinele membranare cât şi pe cele citoscheletice), *ATP-azele* (cu depleţia consecutivă a ATP) şi *endonucleazele* (care fragmentează cromatina).

3. Depleţia în ATP

Homeostazia celulară este asigurată de un aport energetic corespunzător.

Scăderea sintezei şi depleţia consecutivă a ATP sunt consecinţe comune atât lezarii ischemice cât şi celei toxice. Fosfatul macroergic, sub forma de ATP, este necesar pentru procesele de sinteză şi degradare în interiorul celulei. Aceste procese includ transportul membranar, turnover-ul fosfolipidic, sinteza proteinelor şi lipidelor. Există dovezi clare care atestă faptul că depleţia ATP joacă un rol important în pierderea integrităţii membranei, eveniment caracteristic morţii celulare.

4. Defecte în permeabilitatea membranei

De integritatea membranei depinde homeostazia osmotică a celulei.

Pierderea timpurie a permeabilităţii selective a membranei, conducând în final la o leziune membranară, este o trasătură a tuturor formelor de leziune celulară. Asemenea defecte pot fi rezultatul unor serii de evenimente, implicând depleţia ATP, activarea modulată de Ca^{2+} a fosfolipazelor, aşa cum s-a discutat anterior. Membrana plasmatică, totuşi, poate fi lezată şi direct de unele toxine libere, proteine virale, componente libere ale complementului, produse limfocitare citolitice şi numeroşi agenţi fizici sau chimici.

După ce am parcurs, pe scurt, aceste mecanisme generale, ne vom concentra asupra a două forme de leziune celulară:

1) leziunea hipoxică şi
2) leziunea leziunea de reperfuzie (produsă de speciile reactive de oxigen)

D. LEZIUNEA HIPOXICĂ

Etapa reversibilă a leziunii celulare

Metabolismul anaerob menţine o perioadă funcţionarea celulei cu preţul acidozei celulare progresive.

- Primul punct de atac al hipoxiei este metabolismul aerob. reprezentat de fosforilarea oxidativă mitocondrială. Odată cu scăderea tensiunii oxigenului în celule, mecanismul major de producere a ATP – fosforilarea oxidativă îşi încetează activitatea şi, în consecinţă, sinteza ATP *diminuează sau se opreşte.*
- Această pierdere a sursei de energie are efecte multiple în celule. Muşchiul cardiac, de exemplu, se opreşte din contracţie la 60 secunde de la ocluzia coronariană.

Scanned with OKEN Scanner

- Are loc stimularea glicolizei anaerobe şi a glicogenolizei. Degradarea ATP-ului în AMP (adenozin monofosfat) şi acumularea acestuia din urmă stimulează fosfofructokinaza (enzimă cheie a căii glicolitice) şi activitatea glicogenfosforilazei. Aceasta conduce la o creştere a ratei glicolizei anaerobe destinată să menţină sursele de energie ale celulei prin generarea de ATP din glicogen. Glicogenul este, astfel, repede consumat. ATP se mai obţine şi din creatin fosfat, prin acţiunea enzimei creatinkinaza.
- Glicoliza anaerobă duce la *acumularea de acid lactic şi fosfaţi anorganici,* cu *scăderea pH-ului celular.*

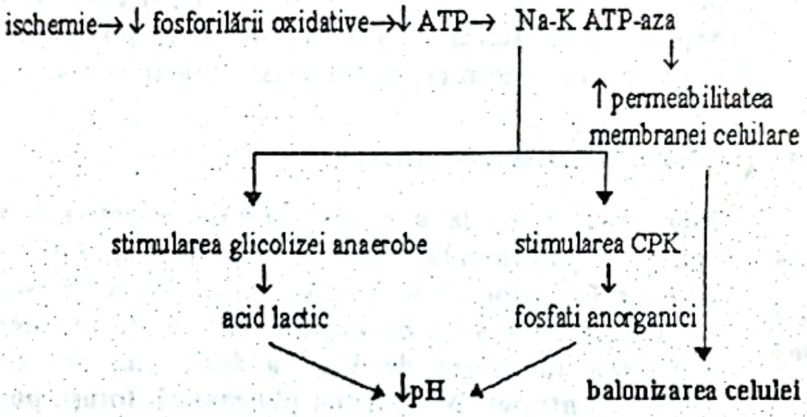


Fig.3. Reprezentarea tulburărilor din leziunea ischemică reversibilă

Perturbarea producerii de energie scade eficacitatea pompelor ionice şi conduce la modificări osmotice exprimate prin balonizarea celulei şi a organitelor.

Depleţia în ATP este în primul rând responsabilă de *balonizarea* acută a celulei (edemul celular). Aceasta este produsă prin tulburările reglării volumului de către membrana celulară. Trebuie reamintit că celulele mamiferelor posedă o presiune coloidosmotică intracelulară crescută, exercitată de proteinele intracelulare. Pentru a balansa aceasta, Na^+ este menţinut la concentraţii intracelulare mai mici decât extracelular printr-o pompă de sodiu consumatoare de energie (pompa de Na^+-K^+ ATP-dependentă) care, de asemenea, menţine concentraţia K^+ semnificativ mai mare intracelular decât extracelular. Insuficienţa acestui transport activ, produsă de scăderea concentraţiei de ATP şi scăderea activităţii ATP-azei, conduce la acumularea Na^+ în celule cu difuzia K^+ în afara celulei. Creşterea concentraţiei osmotice este acompaniată de creşterea apei intracelulare, celula se balonizează şi se produce dilataţia reticulului endoplasmatic (fig.3). Un mecanism secundar de perturbare osmotică în ischemie este reprezentat de creşterea încărcării osmotice celulare prin acumulare de metaboliţi, precum fosfaţi anorganici, lactat şi nucleozide purinice.

Scanned with OKEN Scanner

Modificări citologice în leziunea reversibilă

- balonizarea celulară prin mecanismele descrise
- dilatarea reticulului endoplasmic
- detaşarea ribosomilor de pe reticulul endoplasmic rugos (interacţiunea dintre membrana reticulului endoplasmic şi ribozomi este un proces care necesută energie)
- disocierea polizomilor în monozomi
- formarea unor excrescenţe la suprafaţa celulei
- în celulele care posedă microvili structura acestora începe să se dezorganizeze.
- Până la un anume punct, toate aceste tulburări sunt reversibile dacă oxigenarea este restabilită.

Etapa ireversibilă a leziunii celulare

Ireversibilitatea lezării celulare este determinată de incapacitatea restabilirii funcţiei mitocondriale şi de modificările de permeabilitate membranară.

Dacă ischemia persistă, apar leziunile ireversibile. Durata hipoxiei necesare pentru inducerea leziunii celulare ireversibile variază considerabil în funcţie de tipul de celulă şi de statusul nutriţional şi hormonal. În ficat sunt necesare între 1 şi 2 ore de ischemie pentru a produce leziuni ireversibile. În creier, neuronii suferă tulburări ireversibile după 3-5 minute. Starea de nutriţie a celulelor este importantă. Celulele care deţin rezerve importante de glicogen au un potenţial mai mare de supravieţuire decât cele cu depozite mai mici.

Cu toate că nu există o explicaţie biochimică universal acceptată pentru tranziţia de la leziunea reversibilă la moartea celulară două fenomene caracterizează în mod special ireversibilitatea:

- incapacitatea restabilirii funcţiei mitocondriale şi depleţia masivă de ATP consecutivă acesteia
- producerea unor modificări membranare profunde, ireversibile.

1. Pierderea progresiva de fosfolipide şi produşii de degradare ai lipidelor membranare

În mod normal turnover-ul fosfolipidelor membranare implică acţiunea fosfolipazei endogene A_2 (PLA_2), a carei activare este dependentă de calciu.

Pierderea fosfolipidelor membranare creşte permeabilitatea membra-nei pentru Ca^{2+}.

- explicaţie pentru pierderea de fosfolipide este creşterea degradării fosfolipidelor endogene. Creşterea calciului citosolic indusă de ischemie precum şi factori independenţi de calciu, contribuie la activarea a fosfolipazelor.
- Pierderea progresiva a fosfolipidelor se poate produce, de asemenea, prin scăderea reciclării sau a sintezei lor *de novo*, deoarece acest proces implică consum de energie.

Scanned with OKEN Scanner

- În plus, prin acumulare, acizii graşi liberi şi lizofosfolipidele rezultate din acţiunea fosfolipazelor perturbă proprietăţile membranei.
- Atunci când acidul arahidonic este convertit în eicosanoizi de către prostaglandin-sintetază rezultă radicali liberi care vor amplifica leziunea membranară.

2. Activarea proteazelor

Activarea proteazelor este element de ireversibilitate în lezarea celulară.

Există numeroase proteaze calciu-dependente care acţionează asupra unor diverse ţinte celulare: proteine citoscheletice, Ca^{2+}-ATPaza membranară etc. (fig.3) având drept consecinţă pierderea viabilităţii celulelor atunci când modificările induse de creşterea calciului evoluează în cascadă, autoamplificându-se. Prin ireversibilitatea acţiunii lor, proteazele participă la tabloul complex al morţii celulare atît în necroză cît şi în apoptoză (vezi în continuare).

3. Anomaliile citoscheletului

Filamentele citoscheletului servesc deopotrivă ca ancore care conectează membrana plasmatică la structurile din interiorul celulei şi ca matrice solidă ale cărei modificări conformaţionale se repercutează asupra proceselor celulare. Activarea proteazelor, prin creşterea calciului citosolic, poate produce lezarea citoscheletului. În cazul balonizării celulei, membrana se decuplează de citoschelet şi devine sensibilă la orice acţiune mecanică formând convoluţii (blebs).

Radicalii liberi de oxigen au un rol major în producerea leziunii de reperfuzie.

4. Speciile reactive de oxigen.

Sunt prezente în cantităţi foarte mici în timpul ischemiei (e.g.miocardice) dar, odată cu restaurarea fluxului de sânge, apare o creştere importantă a producţiei de radicali liberi. Reperfuzia conduce la un efect paradoxal: o intensificare a alterărilor celulare produse de ischemie, numită *leziune de reperfuzie.* Un rol important în declanşarea mecanismelor leziunii de reperfuzie este jucat de creşterea concentraţiei Ca^{2+} citosolic, fenomen care se autoamplifică şi conduce la declanşarea în cascadă a unor perturbări metabolice şi morfologice celulare care culminează cu moartea celulei.

5. Disfuncţia mitocondrială

A fost evidenţiată experimental corelaţia dintre captarea mitocondrială de Ca^{2+} şi funcţia organitului şi s-a constatat că supraîncărcarea mitocondriei cu Ca^{2+} inhibă sinteza de ATP la acest nivel şi este una dintre cauzele depleţiei energetice celulare.

Oricare ar fi mecanismele leziunii membranare, pierderea integrităţii membranare, produce influxul de Ca^{2+} din spaţiul extracelular. Când ţesutul ischemic este reperfuzat, se produce un influx masiv de calciu în celulă, nivelul Ca^{2+} citosolic depăşind de cîteva ori pe cel din timpul ischemiei. Deşi mai

Scanned with OKEN Scanner

multe mecanisme biochimice contribuie la moartea celulei, alterarea homeostaziei Ca^{2+} intracelular pare a fi placa turnantă care orchestrează cascada de reacţii biochimice în leziunea hipoxică şi de reperfuzie (fig.4).

Patru factori majori par să contribuie la perturbarea homeostaziei Ca^{2+}:

- depleţia de ATP
- deprimarea mecanismelor de schimb Na^{+}-Ca^{+}
- dezechilibrul osmotic
- trauma mecanică

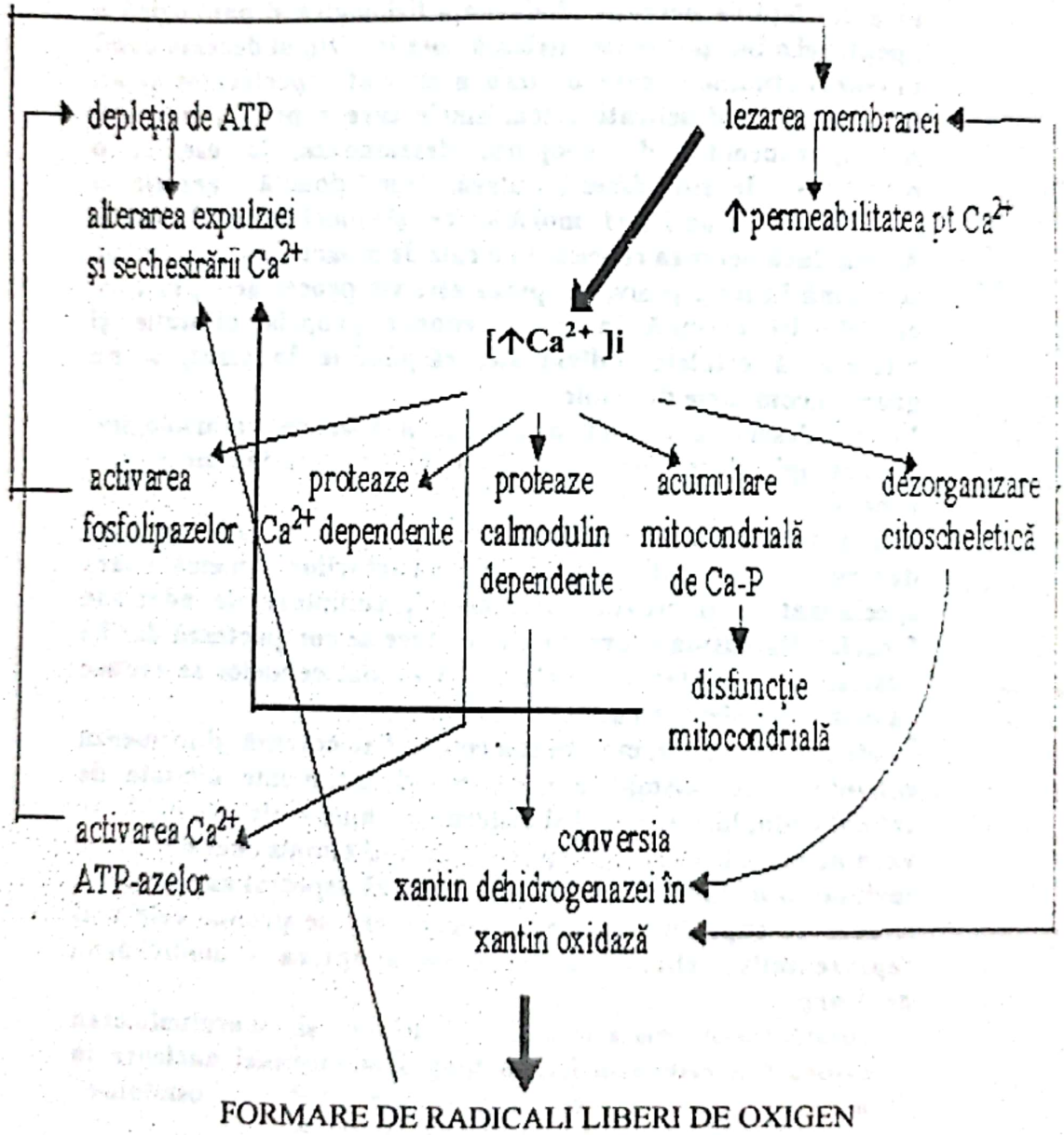


Fig.4: Secvenţă de evenimente Ca^{2+}-dependente dintr-un model experimental de ischemie-reperfuzie

Scanned with OKEN Scanner

IV. ADAPTAREA PRIN APOPTOZĂ

1.Introducere

Pe lângă necroză sau moartea *accidentală, violentă* a celulelor, există şi o altă modalitate celulară de a muri, care respectă un program tanatogen intrinsec - apoptoza[2]. Termenul a fost introdus în limbajul biologiei celulare de către Kerr (Kerr et. al., 1972), apoptoza fiind iniţial caracterizată ca o succesiune de modificări morfologice particulare, un alt traseu către moarte faţă de necroză. Relevanţa fiziologică şi patologică a apoptozei a început să fie înţeleasă doar în ultimul deceniu când numărul studiilor care o vizau a crescut spectaculos şi au început să fie descifrate mecanismele care o pun în mişcare. Astăzi, conceptul de apoptoză desemnează, în esenţă, o modalitate de *sinucidere* celulară condiţionată genetic şi asociată cu modificări morfologice şi biochimice distincte. Astfel, dacă necroza reprezintă o cale de moarte în care celulele participă în mod pasiv, apoptoza este un proces activ, în care celulele îşi execută în mod ordonat propria disoluţie şi interesează celulele individuale, răspândite în ţesut, şi nu grupuri compacte de celule.

Prima descriere oferită apoptozei a fost cea morfologică, microscopia electronică permiţând identificarea fazelor acestui proces.

Într-o primă fază, celula se izolează de vecinele ei prin dezorganizarea şi dispariţia structurilor membranare specializate - microvilii, desmozomi, complexe de adeziune focală. Citoplasma şi organitele celulare se compactează dar îşi păstrează integritatea structurală, volumul celulelor se reduce ca urmare a pierderii apei.

În etapa următoare, membrana celulară se cutează şi formează convoluţii citoplasmatice care includ fragmente dilatate de reticul endoplasmic neted şi cisterne ale aparatului Golgi. Apar vacuole clare care se disting net de restul citoplasmei şi a căror fuziune cu membrana plasmatică creează aspectul unor cratere situate pe suprafaţa celulei. Concomitent se produc cele mai reprezentative alterări asociate cu apoptoza - modificările nucleare:

- condensarea materialului nuclear şi marginalizarea evidentă a cromatinei de-a lungul membranei nucleare în mase granulare largi care ulterior formează benzi osmiofile
- apariţia convoluţiilor membranei nucleare
- fragmentarea nucleului şi plierea membranei nucleare

[2] În limba greacă termenul apoptosis înseamna căderea petalelor sau frunzelor din pomi

Scanned with OKEN Scanner

- nucleul se rupe în fragmente mărginite încă de o membrană dublă

În final:
- celulele se fragmentează şi formează corpi apoptotici delimitaţi de membrane care conţin material nuclear, organite intacte şi citoplasmă condensată.
- corpii apoptotici sunt ulterior fagocitaţi rapid de către macrofagele tisulare sau de catre alte celule învecinate: celule epiteliale, celule musculare netede etc

Apoptoză vs. Necroză: tabel comparativ

APOPTOZĂ	NECROZĂ
Moarte activă (celulele se „sinucid")	Moarte pasivă (celulele sunt distruse)
Optiunea morţii este individuală	Celulele sunt distruse în grupuri
Poate fi fiziologică sau patologică	Este întotdeauna patologică
Desfăşurare temporală lentă	Desfăşurare temporală rapidă
ATP este necesar pentru execuţia programului de moarte	Moartea survine prin depleţia ATP
Se desfăşoară printr-un mecanism strict ordonat şi reglat	Nu implică mecanisme speciale de reglare
Membranele îşi păstrează integritatea pînă în stadiile avansate	Membranele sunt distruse precoce
Volum celular scăzut; densitate citoplasmatică crescută	Volum celular crescut; balonizare celulară; densitate citoplasmatică scăzută
Degradare precoce a ADN	Degradarea ADN are loc în stadiul final
Caractere morfologice şi biochimice specifice: • Condensarea cromatinei (picnoză) • Fragmentarea ADN produce un model scalariform la separarea fragmentelor • Fragmentare nucleară (kariorexis)	Nu se descriu modificări specifice
Se produce fără reacţie inflamatorie	Generează reacţie inflamatorie

Scanned with OKEN Scanner

O caracteristică definitorie a apoptozei este *menţinerea pînă în stadiul final al procesului a integrităţii structurale şi funcţionale a citomembranelor*, condiţie obligatorie pentru prevenirea lezării celulelor vecine de către enzimele hidrolitice conţinute în lizozomii corpilor apoptotici. Consecinţa acestei desfăşurării ordonate a apoptozei este absenţa procesului inflamator, proces care acompaniază întotdeauna necroza.

2. MODULATORII APOPTOZEI

Apoptoza este un mecanism de homeostazie tisulară prin care celulele în exces sau incompatibile cu funcţionarea normală sunt eliminate în mod ordonat şi individual. O celulă îşi începe programul apoptotic sub acţiunea unor semnale specifice. Acestea pot fi pozitive sau negative. Prima categorie de semnale se referă la stimulii proapoptotici care prin prezenţa lor induc programul de sinucidere. A doua categorie cuprinde semnalele de a căror prezenţă celula are în permanenţă nevoie pentru a-şi menţine viabilitatea. Absenţa acestor semnale induce, deasemenea, apoptoza.

Apoptoza este iniţiată de semnale proapoptotice, acţiunea subletală a unor agenţi nocivi sau de absenţa semnalelor de care celula are nevoie pentru a supravieţui.

Din prima categorie fac parte:

- agenţii nocivi care acţionează cu o intensitate insuficientă pentru a produce necroză, dar determină leziuni suficient de importante pentru a nu permite recuperarea funcţională a celulei. Dintre aceştia fac parte: substanţele citotoxice, hipertermia, ischemia moderată.
- semnale fiziologice normale cum ar fi hormonii care produc eliminarea celulelor în timpul diferenţierii sau involuţiei ţesuturilor şi organelor.
- A doua categorie este reprezentată de
- absenţa factorilor de creştere
- modificări ale matricei extacelulare, ale contactului intercelular sau ale contactului dintre celule şi matricea extracelulară

3. CARACTERIZAREA BIOCHIMICĂ A ETAPELOR EVOLUŢIEI APOPTOZEI

Din punct de vedere biochimic, procesului de apoptoză i se pot descrie cel puţin trei faze: iniţiere, execuţie şi degradare (vezi tab. I)

Caspazele sunt efectorii etapei citoplasmatice a apoptozei. Ele clivează diferite proteine efectoare sau structurale, acţiunea lor fiind ireversibilă.

- În perioada de iniţiere celula recepţionează stimulii tanatogeni. Aceştia declanşează căi multiple de semnalizare care converg către punctul de control central al apoptozei şi îl activează. Calea de semnalizare reflectă specificitatea stimulului şi poate diferi de la un tip de celulă la altul.
- Perioada de execuţie reprezintă evenimentele prin care se stabileşte decizia celulelor de a muri. Ea implică depăşirea unui punct de restricţie dincolo de care procesul este

Scanned with OKEN Scanner

ireversibil şi pentru controlul căruia îşi dispută întîietatea mai multe mecanisme de reglare.

- Perioada de degradare începe imediat după ce punctul de restricţie a fost depăşit şi implică aceleaşi mecanisme în toate tipurile de celule. Este caracterizată de acţiunea enzimelor litice, în special a caspazelor şi a endonucleazelor, care se desfăşoară în limitele unei membrane plasmatice aproape intacte.

Tabel I. Caracteristicile procesului de apoptoză

Etapă	Caracteristici
Iniţiere	Numeroase căi de semnalizare "private" (secvenţa de evenimente moleculare depinde de specificitatea stimulului) sunt activate fie via receptori pentru semnale tanatogene, fie de către lezarea celulei. Unele dintre aceste căi converg la nivelul mitocondriei.
Execuţie	Se modifică permeabilitatea membranei mitocondriale, ceea ce are drept consecinţă scăderea potenţialului de membrană şi eliberarea unor proteine intermembranare în citosol. Diminuează generarea de energie, se produc specii reactive de oxigen, scade capacitatea de apărare antiradicalică, sunt activate caspazele. Alterările se amplifică prin feed-back pozitiv.
Degradare	Au loc modificări celulare la toate nivelele Membrana celulară: eflux de K^+, influx tardiv de Ca^{2+}, creşterea permeabilităţii şi, în final, citoliză Potenţiale redox: depleţia anti-oxidanţilor (glutation), hiperproducţie de radicali liberi de oxigen, oxidarea acizilor graşi nesaturaţi Caspaze: activarea cascadelor caspazice şi degradarea unor multiple proteine structurale şi cu funcţii reparatorii la nivel de citosol, citoschelet şi nucleu. Endonucleaze: degradarea internucleozomală a cromatinei.

Scanned with OKEN Scanner

4. MECANISME CHEIE ALE APOPTOZEI

A. Cistein proteazele - caspazele

Sunt efectori ai căii finale comune a apoptozei prin care are loc degradarea proteolitică, ireversibilă, a unor multiple proteine funcţionale.

- Denumirea de caspaze provine de la cisteină - aminoacid prezent în centrul catalitic al enzimei şi de la capacitatea caspazelor de a cliva legăturile peptidice care survin după acidul aspartic.
- Se găsesc în mod normal în celule ca precursori inactivi şi sunt activate prin scindare proteolitică în dreptul a două resturi de acid aspartic. Aceasta sugerează că activarea acestor enzime poate fi autocatalitică, fiind mediată de enzime cu aceeaşi specificitate, ceea ce determină activarea în cascadă a caspazelor şi un efect final amplu.
- Datele experimentale sugerează că activarea caspazelor poate avea loc în citoplasmă pe două căi distincte (vezi în continuare):
  - ⇨ un mecanism dependent de participarea mitocondriilor
  - ⇨ calea de semnalizare a receptorilor tanatogeni (calea Fas)
- Celula are capacitatea de a inhiba specfic fiecare dintre aceste două căi, mecanismele reglatoare putând funcţiona în diferite locuri ale secvenţei de fenomene apoptotice.
- Exprimarea în exces a proteinei BCL-2 - proteină antiapoptotică - (vezi în continuare) blochează activarea caspazelor

Substraturi ale actiunii caspazelor şi consecinţele clivării lor

- clivează proteina BCL-2 - reglatorul negativ principal al apoptozei şi produce un fragment care va promova apoptoza prin mecanism de feed-back pozitiv
- proteine structurale citoscheletice sau ale matricei nucleare - → dezorganizarea structurilor celulare
- inactivează unii inhibitori ai endonucleazelor
- degradează proteine cu rol în răspunsul homeostatic la stres
  - ⇨ proteine nucleare- clivarea acestor proteine anulează capacitatea de reparare a lanţurilor de ADN lezate
  - ⇨ molecule implicate în semnalele de transducere care participă la răspunsul la stres - clivarea acestora conduce, printre altele, la activarea unor proteine (Rho) care modulează rearanjarea citoscheletului

Inhibitorii caspazelor

Inhibitorii caspazelor au capacitatea de a bloca apoptoza.

- Există inhibitori fiziologici ai caspazelor, responsabili de menţinerea acestor enzime în stare inactivă. Deficitul acestor inhibitori poate produce maladii prin exces de apoptoză. Este cazul proteinei NAIP - defectul genei codante

Scanned with OKEN Scanner

corespunzătoare stă la baza atrofiei musculare spinale, boală autosomal recesivă fatală care afectează neuronii motori

- Unele virusuri codează inhibitori ai caspazelor (cytokine respose modifier A - CrmA - proteină codificată de virusul variolei bovine - este un inhibitor eficient al caspazelor din grupa I şi grupa III) facilitând în acest fel infecţia prin interferenţă cu răspunsul inflamator al gazdelor şi prin suprimarea apoptozei celulelor infectate cu virus. Acest mecanism adaptativ promovează replicarea virală.
- serie de inhibitori de sinteză ai caspazelor şi-au dovedit eficacitatea pe modele experimentale ale bolilor care implică apoptoza şi/sau inflamaţia. Inhibitorii peptidici ai caspazelor utilizaţi în ischemie şi reperfuzie au redus semnificativ dimensiunea infarctului şi au determinat o evoluţie favorabilă a bolii.

B. Mitocondria - sediul central al fazei de execuţie a apoptozei

La nivel mitocondrial se petrec evenimentele care conduc la decizia celulei de iniţia apoptoza.

Atît necroza cît şi apoptoza implică umflarea mitocondriilor, dar în timp ce necroza presupune pierderea fosforilării oxidative şi, consecutiv, depleţia ATP, apoptoza menţine funcţionarea fosforilării oxidative, deci şi sinteza ATP, pentru o anumită perioadaă de timp, ceea ce va susţine energetic o moarte celulară ordonată şi va furniza ATP, cofactor necesar în activarea caspazelor. În concluzie, în lipsa unui aport energetic restant, execuţia programului de moarte este imposibilă, iar celula sucombă prin necroză.
Celulele cu necesităţi energetice mari precum neuronii, hepatocitele şi celulele tubilor proximali renali trec uşor graniţa ce separă apoptoza de necroză, deoarece energia necesară funcţionării lor este în mare măsură furnizată de fosforilarea oxidativă.

Modificarea potenţialului de membrană ($\Delta\Psi m$) şi a permeabilităţii de tranziţie (PT) a membranei mitocondriale în apoptoză

Evenimentele mitocondriale cu rol cheie în apoptoză sunt scăderea potenţialului transmembranar şi eliberarea în citoplasmă a unor factori proapoptotici.

- Transportul de electroni la nivelul lanţului respirator mitocondrial este cuplat cu transportul protonilor prin membrana mitocondrială internă dinspre matricea mitocondrială spre spaţiul intermembranar. Acest proces creează un gradient electric transmembranar care stă la baza sintezei mitocondriale de ATP. Scăderea potenţialului de membrană mitocondrial este un leit-motiv al apoptozei indiferent de tipul celular. Fenomenul are loc prin deschiderea porilor membranei mitocondriale interne ceea ce permite echilibrarea concentraţiei ionice şi a substraturilor respiratorii între citosol şi matricea mitocondrială, ducând la scăderea $\Delta\Psi m$ şi la blocarea sintezei de ATP.

Scanned with OKEN Scanner

- Decuplarea fosforilării oxidative creează condiţii pentru generarea de radicali liberi de oxigen
- În plus, deschiderea acestor pori mitocondriali coincide cu eliberarea în citosol a factorului inductor de apoptoză (apoptosis inducing factor - AIF) şi a citocromului c, factori implicaţi în activarea caspazelor.

D. GENE IMPLICATE ÎN APOPTOZĂ

Natura dual a mecanismelor de reglare a apoptozei

Apoptoza este controlată de mecanisme antagoniste care implică interacţiuni genice. Există gene antiapoptotice şi gene care promovează apoptoza. Atît exprimarea în exces a genelor proapototice cît şi înhibarea genelor antiapoptotice conduc la moarte celulară apoptotică. Situaţia inversă, în care echilibrul este deplasat către efectorii antiapoptotici, permite celulelor să oculteze semnalele tanatogene. În acest caz are loc fie proliferare a celulară excesivă, fie supravieţuirea celulelor destinate sa moară.

GENA Bcl-2 ÎN APOPTOZĂ

Bcl-2 reprezintă o clasă de oncogene care controlează apoptoza promovând fie supravieţuirea. fie moartea celulară, prin echilibrul care se stabileşte între cele două categorii de compuşi pentru care ele codează. Aşadar, în această clasă există proteine proapontotice (e.g. BAX, BCL-Xs, BAK, BAD etc.) şi proteine antiapoptotice (e.g. BCL-2, BCL-XL etc.) capabile, prin structura lor, să formeze heterodimeri. După cum se va vedea, raportul de dimerizare este esenţial pentru răspunsul celulei la un stimul apoptotic.

Localizarea şi acţiunea BCL-2

BCL-2 reglează permeabilitatea membranei mitocondriale interne şi potenţialul de membrană şi sechestrează la nivel membranar efectorii apoptotici.

Proteina BCL-2 se localizează în membrane, fiind semnalată în membrana mitocondrială interna, membrana nucleară şi cea a reticulului endoplasmic unde se pare că îndeplineşte două functii, de canal ionic şi de transportor membranar.

În calitate de canal ionic influenţează potenţialul de membrană mitocondrial ($\Delta\Psi m$) în sensul blocării acţiunii factorilor care induc scăderea $\Delta\Psi m$. BCL-2 determină mărirea efluxului de protoni şi hiperpolarizare membranară. Hiperpolarizarea indusă de BCL-2 are drept consecinţe, printre altele, micşorarea generării de radicali liberi şi reducerea eliberării în citosol a unor proteine apoptogene activatoare de caspaze precum citocromul c. În acest mod BCL-2 acţionează antiapoptotic.

Scanned with OKEN Scanner

- BCL-2 este capabilă să acţioneze ca adaptor sau captator pentru proteine pe care fie le asociază altora, fie le sechestrează. Este cazul sechestrării AIF şi citocromului c la nivelul membranei mitocondriale interne. Eliberarea acestora în citosol este capabilă să declanşeze cascada caspazelor.
- la nivel nuclear împiedică apoptoza p53-indusă, inhibând translocarea factorului de transcripţie

Reglarea acţiunii BCL-2

Acţiunea apoptotică sau anti-apoptotică a familiei de proteine BCL depinde de raportul de dimerizare dintre membrii acestei familii.

- O ipoteză a reglării apoptozei prin proteinele BCL se referă la capacitatea proteinelor din această familie de a forma homodimeri (BAX-BAX) şi heterodimeri (BCL-2-BAX şi BCL-2 - BAD). Conform acestei ipoteze, raportul BCL-2/BAX ar avea un rol hotărîtor pentru soarta celulei, un exces de BCL-2 ducând la formarea de heterodimeri BAX-BCL-2 şi la supravieţuirea celulei, în timp ce un exces de BAX duce la formarea de homodimeri şi la moartea celulei. În acest mecanism este implicată şi proteina BAD, din aceeaşi familie, a cărei activitate este reglată prin fosforilare/defosforilare. În formă defosforilată, BAD este inactivă, deci incapabilă să reacţioneze cu BCL-2, permiţând acestei proteine să îşi îndeplinească funcţia antiapoptotică. În formă fosforilată, BAD se leagă de BCL-2 şi, în acest mod, o blochează, lăsând proteinei BAX posibilitatea de a forma homodimeri implicaţi în declanşarea apoptozei.

ROLUL P53 ÎN APOPTOZĂ

P53 este o proteină nucleară care reglează replicarea ADN, proliferarea şi moartea celulară şi se găseşte sub două forme: fosforilată şi nefosforilată. Proteina pare a nu fi esenţială pentru supravieţuirea celulei în condiţii obişnuite de mediu, nivelul său bazal fiind foarte redus. Dar atunci când celulele sunt expuse unei agresiuni mutagenice prin factori fizici sau chimici, structura sa este stabilizată prin fosforilare şi proteina se acumulează în nucleu. Se consideră că funcţia sa este de gardian molecular al genomului, deoarece intervine în favoarea restaurării integrităţii acestuia atunci când este lezat.

P53 îşi exercită rolul atunci când se produc leziuni ale ADN permiţând intervenţia enzimelor de reparare. Atunci când repararea ADN nu este posibilă, p53 declanşează apoptoza.

P53 apare a fi componenta nucleară a numeroase căi de semnalizare care în condiţii normale sunt comutate pe poziţia închis. În esenţă, proteinei 53 i s-au descris două funcţii biochimice majore:

📖 factor de transcripţie - în genom există numeroase situsuri de legare a P53. Dintre genele a căror transcripţie este stimulată de P53 fac parte

- GADD45 (growth arrest DNA damage inducible) - codează pentru o proteină cu rol de a opri progresiunea prin ciclul celular în situaţia lezării ADN

Scanned with OKEN Scanner

- waf1 (wild type p53 activated fragment). WAF1 (cunoscută şi ca p21) este un inhibitor eficient al unor complexe CDK[3]-cicline a căror funcţionalitate este indispensabilă pentru trecerea punctului de restricţie G1-S.

📖 inhibitor al replicării ADN - deoarece interferă cu anumite proteine cheie necesare biosintezei ADN: astfel, interacţiunea cu RPA[4], proteină care în mod normal se ataşează la ADN monocatenar într-una din primele etape ale replicării, inhibă acţiunea acestei proteine şi, implicit, intrarea în faza S a ciclului celular.

S-a stabilit că gena p53 este activată transcripţional atunci când în genom sunt prezente leziuni ale ADN indiferent de natura lor şi de cauza care le-a produs. Se produce creşterea cantităţii şi stabilizarea prin fosforilare a P53 care va acţiona un timp mai îndelungat asupra efectorilor specifici WAF1 şi GADD45. Aceştia vor obtura punctul de restricţie G1-S prelungind intervalul de timp destinat intervenţiei mecanismelor de reparare ale leziunilor ADN. În plus, p53 inhibă genele care asigură tranzitul din compartimentul G1 în S şi interferă cu replicarea ADN (e.g., prin RPA)
Atunci când tentativa de reparare a ADN-ului lezat eşuează tot p53 declanşează apoptoza. p53 represează transcrierea genei Bcl-2 ceea ce conduce la un raport BAX-BCL-2 favorabil apoptozei (fig.5).

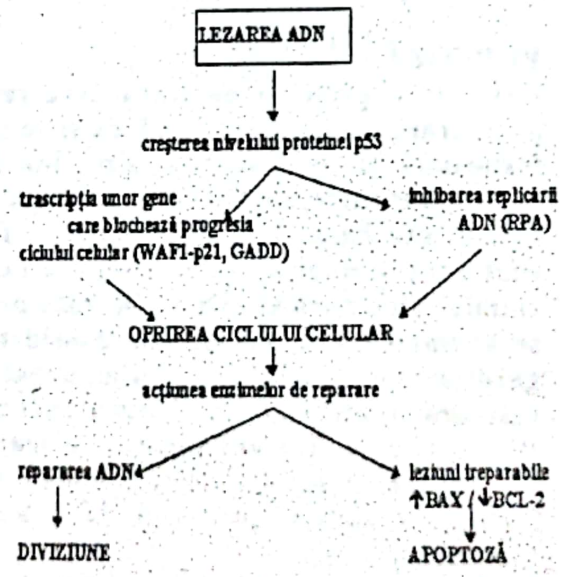


Fig.5: acţiunea genei p53 asupra desfăşurării ciclului celular în cazul lezării ADN

[3] CDK - cyclin dependent kinases
[4] RPA - replication protein A

Scanned with OKEN Scanner

Atunci când este inactivată prin mutaţii, gena p53 pierde capacitatea de a bloca celulele în faza G1. Cele două variante posibile de evoluţie în cazul lezării ADN (repararea urmată de diviziune sau apotoza) sunt perturbate, celulei i se permite pasajul către faza S a ciclului în condiţiile unui ADN mutant şi astfel se deschide calea către acumulare de mutaţii şi malignizare.

- S-a stabilit că oncoproteinele produse de papilomavirusuri determină degradarea p53.

GENA RB

În formă hipofosforilată pRb blochează factorii de transcripţie ai genelor responsabile de pasajul punctului de restricţie G1-S.

Produsul antioncogenei Rb[5] (p105RB) este o fosfoproteină nucleară implicată în reglarea ciclului celular. pRB se găseşte în toate celulele şi este inactivă în formă hipofosforilată şi activă în formă hiperfosforilată.. pRb funcţionează prin legarea şi sechestrarea unor factori de trascripţie[6]. În faza G1 timpurie, pRB se află într-o formă hipofosforilată şi este puternic legată de familia factorului de transcripţie E2F, factor implicat în transcrierea genelor implicate în pasajul punctului de frontieră G1/S. Într-o fază G1 mai avansată, pRB este fosforilată şi activează transcrierea genelor ţintă.

- Fosforilarea pRB este dependentă de formarea ca răspuns la stimulii mitogenici a complexelor CDK-cicline în următoarea secvenţă:

Stimuli mitogenici → cicline G-CDK → fosforilarea pRB → E2F→gene ale proliferării → pasajul punctului de restricţie G1/S

Mutaţia bialelică a genei Rb este responsabilă de producerea unei forme de cancer numită *retinoblastom*, de la a cărui denumire provine şi numele genei.

- P21-WAF1 inhibă fosforilarea pRB mediată de complexul CDK-cicline prin sechestrarea CDK şi, implicit, avansarea în faza S (fig..6). Prin p21-WAF p53 cooperează cu pRb în vederea blocării progresiei ciclului celular.

Aceste date au condus la concluzia că pRB deţine rolul de gardian al punctului de frontieră G1/S, tranzitul celulelor prin acest punct nefiind permis decît în cazul în care sunt îndeplinite condiţiile parcurgerii perioadei S, i.e. integritatea structurii ADN.

O proteină defectă poate suprima cenzura astfel impusă permiţând pasajul unor celule modificate genetic. Mutaţiile genei Rb implică, de obicei, domeniul proteinei care leagă factorii de transcripţie şi îi suprimă controlul asupra acestor factori şi, implicit, asupra ciclului celular şi proliferării.

[5] genă a cărei mutaţie bialelică cauzează apariţia retinoblastomului (Rb- retinoblastoma)
[6] un asemenea factor de transcripţie este şi produsul genei c-myc

Scanned with OKEN Scanner

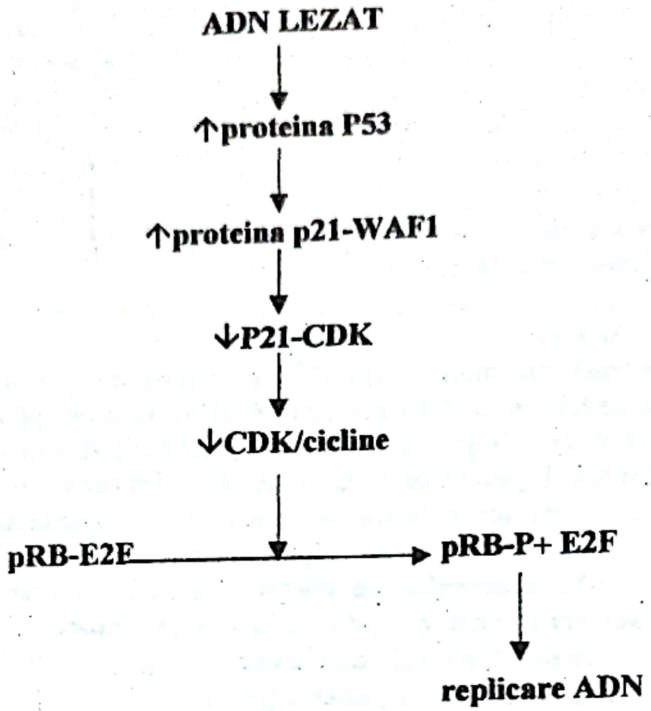


Fig.6: interacţiunea dintre p53, p21 şi pRB în reglarea ciclului celular atunci când se produc leziuni ale AND

D. SEMNALIZAREA TANATOGENĂ

Transducţia stimulilor tanatogeni se produce prin căi de semnalizare multiple care converg.

Dată fiind varietatea circumstanţelor care conduc la apoptoză, mecanismele de transducţie ale semnalelor tanatogene se realizează, la rândul lor, prin cascade de semnalizare multiple, în general caracterizate doar parţial. Descifrarea mecanismelor se face din aproape în aproape: pe modele experimentale (diverse culturi de celule) este remarcată asocierea dintre variaţia unui efector celular şi un efect pro- sau antiapoptotic. Iată cîteva concluzii:

🕮 Creşterea influxului de Ca^{2+} extracelular şi modificarea compartimentalizării Ca^{2+} intracelular este capabilă să declanşeze apoptoza, Ca^{2+} fiind implicat în reglarea procesului apoptotic cel puţin prin:

- activarea endonucleazelor endogene care sunt, în cele mai multe celule, calciu-dependente
- activarea transcripţională a genelor care codifică receptorii de membrană ai apoptozei (e.g. Fas)
- activarea serin proteazelor nucleare Ca^{2+} -dependente

Scanned with OKEN Scanner

📖 **Protein kinaza C** - implicarea acestei enzime în apoptoză a fost evidenţiată prin studiile cu forbol esteri, o clasă de promotori tumorali care acţionează în acelaşi loc cu diacilglicerolul (activatorul fiziologic al PKC) şi activează enzima.

📖 **cAMP** este un promotor al apoptozei. Acţiunea sa este exercitată în special prin intermediul proteinkinazei A (PKA) care scade activitatea RAF şi produce inhibiţia cascadei de protein kinaze RAF-MEK-ERK. Consecinţa acestei acţiuni este scăderea fosforilării JUN şi FOS factori de transcripţie nucleari implicaţi în reglarea exprimării genelor induse de diferiţi factori de creştere. cAMP acţionează sinergic cu hormonii glucocorticoizi în promovarea apoptozei la nivelul timocitelor şi a altor linii celulare limfoide. Totuşi, efectul acestui mesager secund este dependent de contextul celular, existând modele celulare în care creşterea sa inhibă apoptoza.

1. INDUCEREA APOPTOZEI PRIN MECANISM CITOKINIC

Apoptoza pe calea Fas şuntează activarea mitocondrială.

Este caracteristică pentru modelarea răspunsurilor sistemului imun şi a fost mai bine caracterizată comparativ cu alte căi de semnalizare tanatogenă. Implică legarea proteinelor extracelulare semnalizatoare ale morţii celulare de receptorii membranari corespunzători. Din această categorie face parte Fas, receptor specific pentru citokina FasL din familia TNF (tumour necrosis factor). Legarea citokinei de Fas activează calea apoptotică denumtă *calea semnalului sfingomielinic*. Fas, la fel ca şi alţi receptori din familia receptorilor pentru TNF (TNFR), prezintă un domeniu citoplasmatic tanatogen numit *DD* (death domain) prin care receptorilor şi semnalizarea prin DD care, legându-se de o proteină adaptor, intermediază între Fas şi sistemul efector al caspazelor.

Apoptoza declanşată pe calea Fas-FasL, similar celei induse de TNF, are anumite particularităţi:

- Se desfăşoară rapid (ore)
- Nu necesită sinteză de macromolecule
- Este independentă de calciul extracelular
- Leziunile citoplasmatice se pot produce în absenţa nucleilor

Aceste particularităţi demonstrează faptul că transmiterea mesajului tanatogen are loc pe căi preformate ale căror elemente – aflate în stare latentă în toate celulele – sunt asamblate funcţional odată cu declanşarea stimulului apoptotic. Receptorul Fas cît şi TNF este cuplat la calea de semnalizare a sfingomielinelor

CALEA DE SEMNALIZARE A SFINGOMIELINELOR

Asocierea dintre acţiunea unor agonişti tanatogeni sau a unor factori nocivi, creşterea concentraţiei intracelulare a

Scanned with OKEN Scanner

ceramidelor şi apoptoză, sugerează rolul acestor fosfolipide în semnalizarea pro apoptotică.

Sfingomielinele sunt fosfolipide membranare care sub acţiunea sfingomielinazelor generează ceramide, acestea din urmă jucând rolul de mesager secund intracelular care intermediază între activarea receptorilor şi diferite cascade de semnalizare.

Ceramidele sunt mesageri secundari în semnalizarea prin TNF.

Astfel, s-a demonstrat că receptorul TNF, prin două dintre domeniile sale, este capabil să interacţioneze cu anumite izoforme ale sfingomielinazelor, ceea ce sugerează participarea ceramidelor la semnalizarea prin TNF, atît în ceea ce priveşte acţiunile proapoptotice cît şi cele proinflamatorii ale acestei citokine. Ceramidele fac legătura dintre receptor şi cascadele de kinaze situate în aval. De altfel, ceramidele au capacitatea de a activa atît protein kinaze cît şi protein fosfataze, raportul de activare între aceste categorii de enzime fiind important pentru declanşarea apoptozei.

Eliminarea DD din structura receptorilor TNFalfa blochează generarea ceramidelor şi instalarea procesului apoptotic, proces care poate fi restabilit prin tratarea celulelor cu analogi ai ceramidelor, ceea ce sugerează faptul că ceramidele sunt situate în amonte de caspazele efectoare. Însă, generarea ceramidelor poate fi blocată de inhibitori ai caspazelor, de unde rezultă că există caspaze care acţionează în amonte de ceramide. Astfel, rezultă că ceramidele pot acţiona atît în amonte cît şi în aval de locul de acţiune al caspazelor. Aceste evidenţe experimentale sunt sugestive pentru complexitatea evenimentelor care au loc între semnalul tanatogen şi declanşarea efectivă a apoptozei.

IMPLICAREA APOPTOZEI ÎN PATOGENEZA BOLILOR

Există două modalităţi esenţiale prin care perturbarea apoptozei conduce la dezvoltarea proceselor morbide:

- Pierderea capacităţii celulelor de a suferi apoptoza, situaţie întîlnită în cancer, boli autoimune, infecţii virale, etc
- Accelerarea ritmului apoptozei şi depleţie celulară consecutivă în boli neurodegenerative, SIDA, osteoporoză, etc.

Boli prin insuficienţa morţii celulare

Apoptoza este implicată în procesele patologice deopotrivă atunci când este suprimată şi când este excesivă.

Infecţiile virale

Declanşarea rapidă a programului de autodistrugere (apoptoza) în celule infectate de virus reprezintă modalitatea naturală prin care organismul gazdă se protejează. De aceea, cea mai mare parte a virusurilor au evoluat de o asemenea manieră încât foarte multe sunt, în prezent, purtătoare ale unor gene ce codifică proteine capabile să întârzie (sau chiar să blocheze) moartea celulelor infectate. Acest mecanism permite

Scanned with OKEN Scanner

utilizarea aparatului de sinteză al celulei gazdă pentru elaborarea proteinelor virale, un timp relativ îndelungat. Tardiv, atunci când materialul viral a fost sintetizat în cantităţi mari, sunt transcrise proteinele virale ce participă activ la declanşarea programului de moarte al celulei gazdă.

Bolile autoimune

Bolile autoimune sunt considerate, tot mai mult în prezent, drept deficite în transducţia semnalelor de moarte prin sistemul receptorilor membranari.

Maturarea limfocitelor T se află sub semnul proceselor de selecţie pozitivă şi negativă. Celulel T care migrează în timus şi care pot interacţiona cu moleculele complexului major de histocompatibilitate (MHC) exprimate în celule timice sunt selectate pozitiv (*selecţie pozitivă*). Soarta celulelor care nu reacţionează cu moleculele MHC din timus este să moară prin apoptoză. Pe de altă parte, celulele care reacţioneză intens cu antigenele proprii, complexate cu moleculele MHC sunt şi ele eliminate (li se transmite un semnal de autodistrucţie). Acest ultim fenomen este denumit *selecţie negativă*. Limfocitele T care trec în periferie vor suferi, la rândul lor, un proces de selecţie clonală, cu eliminarea clonelor ce interacţionează cu antigene self exprimate în periferie.

Bolile autoimune în care există indicii referitoare la participarea unor alterări în derularea morţii celulare sunt tot mai numeroase: lupusul eritematos sistemic, artrita reumatoidă, unele boli inflamatorii ale tubului digestiv, formele autoimune de diabet zaharat etc. Toate aceste afecţiuni au în comun o atenuare a susceptibilităţii limfocitelor de a se autoelimina prin apoptoză.

Lupusul eritematos sistemic

Este o boală sistemică cronică, autoimună, caracterizată prin dezvoltarea unei game largi de autoanticorpi antitisulari, antinucleari, antiADN etc. La bolnavii cu LES a fost evidenţiată asocierea dintre reducerea ratei apoptozei limfocitelor şi prezenţa în ser a formei solubile a proteinei Fas. Cauza creşterii nivelului seric al acestei proteine rezidă în matisarea alternativă a transcriptului primar al genei fas, soldată cu excluderea exonului codificator al domeniului transmembranar al receptorului. În absenţa posibilităţii de declanşare a căii Fas, limfocitele autoreactive se sustrag apoptozei şi declanşează astfel fenomenele autoimune caracteristice bolii.

O altă ipoteză, care o completează pe precedenta, sugerează că, din cauza creşterii pragului de răspuns la stimulii apoptotici, limfocitele T ajung să acumuleze leziuni genomice letale care declanşează moartea necrotică a acestor celule şi eliberarea de

Scanned with OKEN Scanner

ADN nedegradat, puternic imunogen. Astfel s-ar explica prezenţa anticorpilor antiADN dublu catenar.

Boli prin excesul morţii celulare - implicarea căii Fas în patogenia unor afecţiuni

Sindromul imunodeficienţei dobândite (SIDA)

Procesul prin care se produce scăderea populaţiei de limfocite T este inducţia apoptozei, provocată de celule infectate. Factorul viral de transcriere Tat este capabil să modifice expresia ligandului Fas (FasL). Prin eliberarea unei cantităţi semnificativ mai mari a acestei molecule cu rol de "semnal de moarte" este determinată inducţia apoptozei. Supraexpresia ligandului Fas, în celule infectate, poate duce chiar la inducţia apoptozei şi în celulele neinfectate, aflate în vecinătatea celor infectate.

Ischemia şi reperfuzia

În contradicţie cu ceea ce se ştia în urmă cu câţiva ani (când practic se punea semnul egalităţii între infarct şi necroza miocardică), în prezent apoptoza se consideră a fi forma predominantă de moarte celulară, în primele minute şi zeci de minute, după debutul unui infarct. De ce se sinucid cardiomiocitele? Poate fi prevenit acest tip de răspuns? Deocamdată nu există răspunsuri la aceste întrebări.

TESTE

Întrebări tip complement simplu

1. Următoarele sisteme funcţionale celulare sunt în mod special sensibile în cazul unei agresiuni cu o EXCEPŢIE:
   A. Membrana celulară
   B. Metabolismul aerob
   C. Sinteza proteinelor enzimatice şi structurale
   D. Metabolismul glucozei până la acid lactic
   E. Aparatul genetic al celulei.

2. Următoarele substanţe au activitate antioxidantă cu o EXCEPŢIE:
   A. Vitamina E
   B. Catalaza
   C. Ceruloplasmina
   D. Fierul seric
   E. Seleniul

Scanned with OKEN Scanner

3. Următoarele mecanisme sunt implicate în ireversibilitatea lezării celulare cu o EXCEPŢIE:
   A. Disfuncţia mitocondrială
   B. Activarea proteazelor
   C. Dezorganizarea structurii citoscheletului
   D. Speciile reactive de oxigen
   E. Glicoliza anaerobă

4. În timpul apoptozei au loc următoarele procese cu o EXCEPŢIE:
   A. Disrupţia precoce a membranei celulare
   B. Degradarea internucleosomală a cromatinei
   C. Scăderea potenţialului de membrană mitocondrial
   D. Activarea caspazelor
   E. Producerea speciilor reactive de oxigen

Întrebări tip complement grupat
La următoarele întrebări răspundeţi după modelul de mai jos:
   A. Dacă afirmaţiile 1, 2 şi 3 sunt corecte
   B. Dacă afirmaţiile 1 şi 3 sunt corecte
   C. Dacă afirmaţiile 2 şi 4 sunt corecte
   D. Dacă numai afirmaţia 4 este corectă
   E. Dacă toate afirmaţiile sunt corecte sau nici o afirmaţie nu este corectă

5. Următoarele efecte se datorează eliberării crescute de radicali liberi intracelular:
   1. Balonizarea celulară
   2. Peroxidarea lipidelor membranare
   3. Formarea de convoluţii membranare
   4. Lezarea ADN
   5. Activarea căii Fas

6. Care dintre următoarele enzime au activitate antiradicalică?
   1. Superoxid dismutaza
   2. Piruvat kinaza
   3. Catalaza
   4. Glucozo-6-fosfataza
   5. Lactat dehidrogenaza

7. În leziunea celulară reversibilă se produc următoarele evenimente:
   1. activarea proteazelor
   1. stimularea glicolizei anaerobe
   2. balonizare celulară
   3. glicogenoliză
   4. scăderea potenţialului membranei mitocondriale interne

Scanned with OKEN Scanner

8. Care dintre următoarele caracteristici corespund apoptozei?
   1. Optiunea morţii este individuală
   2. Membranele îşi păstrează integritatea până în stadiile avansate
   3. Degradare ADN are loc precoce
   4. Desfăşurare temporală este rapidă
   5. Este întotdeauna patologică

Întrebări tip asociere simplă

Corelaţi tipul de adaptare tisulară cu situaţia corespunzătoare în care el se produce

9. Hiperplazie patologică
10. Atrofie
11. Metaplazie
11. Hiperplazie compensatorie
12. Hipertrofie

A. hepatectomie parţială
B. încărcarea hemodinamică a cordului
C. esofagul Barett
D. uterul după menopauză
E. verucile vulgare

Corelaţi moleculele efectoare cu rolul lor în apoptoză:

13. BCL-2
14. p53
15. Rb
16. Fas
17. caspaze

A. intervin în calea finală comună a apoptozei
B. sechestrează factorul de transcripţie E2F
C. blochează acţiunea factorilor care induc scăderea $\Delta\Psi m$
D. modelarea răspunsurilor sistemului imun
E. gardian molecular al integrităţii genomului

Întrebări tip cauză-efect

La întrebările cu DEOARECE răspundeţi după următorul model:

A. Dacă ambele afirmaţii sunt adevărate şi între ele există o relaţie cauză-efect
B. Dacă ambele afirmaţii sunt adevărate, dar între ele nu există relaţie cauză-efect
C. Dacă prima afirmaţie este adevărată, iar a doua este falsă
D. Dacă prima afirmaţie este falsă, iar a doua este adevărată
E. Dacă ambele afirmaţii sunt false

Scanned with OKEN Scanner

18. Creşterea calciului citosolic este un eveniment major în producerea leziunilor de ischemie şi reperfuzie DEOARECE activează o cascadă de procese celulare care pot culmina cu moartea celulei.

19. În leziunea ischemică şi de reperfuzie se produce activarea fosfolipazelor membranare DEOARECE nivelul calciului citosolic creşte dramatic.
20. Întreruperea ciclului Krebs prin hipoxie celulară afectează homeostazia schimburilor ionice membranare DEOARECE se acumulează acid lactic intracelular.

21. Defectul apoptozei pe calea fas este implicat în patogenia lupusului eritematos sistemic DEOARECE în această maladie se produc anticorpi antitisulari.

22. Anomaliile căii fas sunt implicate în producerea maladiilor limfoproliferative DEOARECE în aceste boli creşte nivelul seric al receptorului Fas.

23. În timpul apoptozei are loc menţinerea până în final a integrităţii membranelor DEOARECE procesele care decid moartea celulei au loc la nivel mitocondrial.

Scanned with OKEN Scanner

Capitolul 5.

LEZIUNEA CELULARĂ ŞI MOLECULARĂ

Fiziopatologia necesită observarea fie a insuficienţei functionale a sistemelor normale, fie a prabuşirii lor ca urmare a unei cauze externe.

Corpul uman este alcătuit din aproximativ 10^{13} celule şi matricea extracelulară care le conţine, fiind necesare mecanisme complicate de control pentru a menţine funcţionarea lui într-o manieră coordonată. Anomaliile pot apare ca urmare fie a erorilor informaţiei genetice, fie a interpretării incorecte a datelor primare. O posibilitate de a reduce impactul disfuncţiilor este a repara şi menţine sistemul, în timp ce un sistem de reparare deficient conduce la schimbări degenerative lente după o perioadă de aparentă normalitate. Astfel, insuficienţa totală a replicarii ADN ar conduce numai la zigoţi, pe când deficienţa izolată a sistemului de reparare (ca în xeroderma pigmentosum) conduce la o incidenţă crescută a tumorilor pielii. Structurile biologice, atât la nivel celular, cât şi la nivel tisular, sunt labile. Nu este nevoie numai de o organizare corectă în timpul dezvoltării embrionului, ci şi de o menţinere şi reînnoire continuă a acesteia.

LEZIUNEA CELULARĂ ÎN PATOLOGIE

CELULA – STRUCTURĂ ŞI FUNCŢII

NUCLEUL

Nucleul este un compartiment singular al celulei la nivelul căruia sunt depozitate informaţiile celulare.

Nucleul este un compartiment singular al celulei la nivelul căruia sunt depozitate informaţiile celulare. Controlul se realizează prin interacţiunea dintre nucleu şi citoplasmă şi niciunul nu este autonom. Nucleul este inclus într-o dublă membrană nucleară perforată de porii nucleari, ceea ce permite trecerea moleculelor incluzând proteine şi acizi nucleici între nucleu şi citoplasmă. Forma nucleului este stabilizată printr-un grup de polipeptide (laminine) care prezintă unele analogii cu filamentele intermediare. Lamininele se leagă de proteinele feţei interne ale membranei şi formează un strat electronomicroscopic dens: lamina nucleară.

In interiorul nucleului uman se găsesc 46 cromozomi. Fiecare este alcatuit dintr-o singură molecula de ADN (care desfăşurată măsoară aproximativ 5 cm lungime), împachetată într-un mod complex. Molecula de ADN prezintă histone încărcate pozitiv, care alcătuiesc un şir de particule - nucleosomii. La rândul lor, nucleosomii împachetaţi strâns formează heterocromatina

Scanned with OKEN Scanner

electronodensă, deseori concentrată la periferia nucleului. Majoritatea sintezelor ADN au loc în sectoarele celulare clare în microscopie electronică. Mai mult, dispoziţia intranucleară a cromozomilor nu este întâmplatoare, mulţi dintre ei conţinând gene repetitive pentru sinteza ribozomală de ARN, care împreună formează nucleolii.

Setul haploid de cromozomi al oricarei celule conţine întreaga cantitate de informaţii necesare pentru organism; aceste informaţii pot fi însă corect interpretate numai dacă nucleul este înconjurat de citoplasmă, nucleul şi citoplasma fiind în interdependenţă, sub controlul expresiei genice. Structura şi funcţia nucleului sunt înalt conservative. In timp ce orice pierdere cantitativă sau alterare funcţională majoră a conţinutului poate fi fatală organismului, modificarile minore ale bagajului genetic, dimpotrivă, pot fi în egală măsură dăunatoare sau avantajoase pentru organism în cadrul selecţiei naturale.

MEMBRANA PLASMATICĂ

Membrana plasmatică (plasmalema) reprezinta graniţa dintre spaţiile intracelular şi extracelular, traversată de moleculele transportate prin pompe sau canale. Membrana plasmatică interacţionează cu celulele adiacente, prezintă sarcină electrică şi este sediul a numeroşi receptori, în special pentru moleculele semnal hidrofilice.

Membrana plasmatică este alcatuită dintr-un bistrat de molecule lipidice în care sunt învelite proteinele membranare, care sunt împachetate într-o ordine bine precizată în anumite regiuni şi sunt mai dispersate în altele. Bistratul fosfolipidic este flexibil, se conformează oricărei forme adoptată de celula in mişcare şi este fluid, astfel încât proteinele se pot redistribui şi pot interacţiona cu suprafaţa membranei.

Membrana plasmatică (plasmalema) reprezinta graniţa dintre spaţiile intracelular şi extracelular.

Regiunea hidrofobică centrală a membranei o face impermeabilă moleculelor hidrofilice. Proprietaţile plasmalemei sunt determinate în mare măsură de proprietaţile proteinelor membranare, ceea ce distinge o membrana plasmatică a unui anumit tip de celulă de alta. Proteinele plasmatice prezintă localizari, structură si funcţii diferite. Proteinele intrinseci, împachetate în bistratul lipidic, fie îl străbat complet (proteine transmembranare), fie îl traversează spre o singură faţă a membranei. Pe de altă parte, proteinele membranare periferice sunt mai slab legate, fiind menţinute prin interacţiuni cu proteinele intrinseci sau prin legături covalente cu grupările hidrofobice în molecule cum ar fi glicolipidele. Multe proteine membranare sunt glicozilate, în special la nivelul domeniului extracelular. Grupările glucidice

Scanned with OKEN Scanner

diferă în functie de tipul celular. Faţa internă şi cea externă a membranei plasmatice au compoziţie diferită în fosfolipide; fosfatidil inozitolul, fosfatidil etanolamina si fosfatidil serina sunt în mare măsură alocate stratului intern, în timp ce în stratul extern întâlnim fosfatidil colina, sfingomielina si glicolipidele. Pe lîngă rolul lor structural, fosfolipidele şi în particular fosfatidil inozitolul sunt implicate în transducerea semnal-raspuns.
Fluiditatea membranei influentează mobilitatea şi, uneori, funcţionarea normală a proteinelor membranare, de exemplu, prin diminuarea capacităţii de modificare conformaţională. Alterarea activităţii unei pompe ionice poate produce alterarea distribuţiei ionice transmembranare necesară transmiterii nervoase; multe anestezice acţionează probabil prin modificarea mediului lipidic din jurul unor proteine specifice. Cantitatea de colesterol modulează fluiditatea membranei, în special prin reducerea sensibilităţii celulelor la modificarile de temperatură, astfel încât celulele să-şi poată menţine fluiditatea chiar şi la temperaturi scăzute.

Membrana celulară în patologie. Defectele majore din structura membranei plasmatice sunt incompatibile cu supravieţuirea celulei, leziunile membranei celulare fiind de obicei cauzatoare de moarte celulară. Leziunile dobândite ale bistratului lipidic, determinate, de exemplu, de către enzimele bacteriene, precum lecitinaza produsă de Clostridium Welchii, de detergenţi, de activarea complementului sau atacul limfocitelor T, permit ieşirea moleculelor mici şi intrarea apei; astfel, celula se balonizează şi moare.
In prezent este cunoscut doar un numar mic de defecte genetice ale membranei celulare. In aşa numitele "boli de transport", moleculele mici de transport specifice lipsesc. In boala Hartnup există un defect al transportului aminoacizilor de-a lungul epiteliului intestinal şi tubular renal, ceea ce conduce la o scădere a absorbţiei intestinale, în special a triptofanului, şi la o excreţie anormal crescută de aminoacizi în urină.
Un defect al unei proteine membranare asociate, distrofina, a fost identificat la pacienţii cu distrofie musculara Duchenne, boală congenitală cu transmitere gonosomală. Băieţii afectaţi mor, de obicei, prin atrofie musculară progresivă şi insuficienţă respiratorie, în majoritatea cazurilor în adolescenţă.

CITOSCHELETUL

Soliditatea mecanică a celulei este determinată de prezenţa microfilamentelor care formează citoscheletul.

Scanned with OKEN Scanner

Microfilamentele şi microtubulii joacă rol de elemente structurale şi sunt implicaţi în activitatea motorie celulară.
Pe de altă parte, filamentele intermediare acţionează doar la tensiunea de rezistenţă. Proteinele citoscheletului sunt legate la proteinele membranare integrale printr-o varietate de proteine subplasmalemice precum vinculina, ankyrina şi spectrina. Proteinele subplasmalemice şi cele citoscheletale au fost puse in evidenţă pentru prima data în eritrocite, care suferă deformări importante atunci când traversează capilarele. Alterările citoscheletului eritrocitar determină afecţiuni precum sferocitoza ereditară, boală cu globule roşii de formă anormală consecutiv absenţei spectrinei; mai mult, eritrocitele anormale nu se pot deforma la nivelul splinei, fiind sechestrate în sinusoide, cu hemoliză intravasculară şi anemie secundară. Proteine citoscheletice membranare similare sunt prezente şi în alte tipuri celulare, ca de exemplu, celula endotelială.

A. Microfilamentele

Soliditatea mecanică a celulei este determinată de prezenţa microfilamentelor care formează *citoscheletul.*

Microfilamentele sunt alcatuite din actina filamentoasă (F), polimer liniar al actinei globulare (G). Ele sunt foarte asemănătoare cu filamentele de actină ale muşchilor striaţi, deşi nu sunt asociate niciodată cu troponina şi numai rareori cu tropomiozina. Miozina muşchilor striaţi se leagă de microfilamente într-un mod asemănător unei săgeţi, relevând polaritatea intrinsecă a polimerului care este esenţială pentru deplasare.
Microfilamentele sunt aranjate în 2 moduri:

1. sub formă de reţea, plasată sub, şi ancorată de membrana plasmatică, responsabilă de majoritatea proprietaţilor mecanice ale suprafeţei celulare.
2. sub formă de mănunchiuri ataşate la membrana plasmatică la unul dintre capete, capabile de contracţie liniară prin alunecarea fiamentelor antiparalele. Mănunchiurile de filamente paralele de actină susţin microvilii epiteliului intestinal. Actina este una dintre cele mai abundente proteine celulare şi este foarte înalt conservativă, probabil pentru că interactionează cu multe alte proteine, nefiind cunoscute defecte ale actinei.

B. Microtubulii

Microtubulii sunt, de asemenea, polimeri lineari construiţi din heterodimeri de tubulină. Se disting 3 clase: citoplasmatici, fuziformi (spindle) şi axonali.

1. Microtubii citoplasmatici

Apar din centrul de organizare a microtubilor (MTOC) a celulei, localizat în regiunea pericentriolară. Ca şi

Scanned with OKEN Scanner

microfilamentele, microtubii au o polaritate bine determinată. Recent, a fost identificat sistemul motor asociat microtubilor, important în organizarea organitelor celulare. Sunt implicate două molecule motorii diferite: kinezina, care transportă organitele spre capatul periferic al microtubilor, şi dyneina citoplasmatică care le aduce înapoi la centrul de organizare al microtubilor. Ruperea sistemului microtubilor de către colchicină conduce la dispersarea aparatului Golgi, prabuşirea reţelei reticulare endoplasmatice şi redistribuirea activă a microfilamentelor intermediare în regiunea perinucleară, ultimul proces implicând intervenţia actinei.

Mecanisme similare sunt implicate în transportul materialelor la şi de la corpul principal al neuronului, de-a lungul axonului (circuit axoplasmic). Astfel, organizarea citoplasmică normală depinde de activitatea continuă a acestor sisteme motorii.

2. *Microtubulii fuziformi* sunt esenţiali pentru desfaşurarea mitozei şi meiozei. Ruperea fusurilor de diviziune de către colchicină conduce la oprirea diviziunii celulare în metafază - aşa numita "oprire in metafază".
3. *Microtubulii axonali* sunt stabilizaţi prin interacţiunea cu alte proteine fiind o parte esenţială a sistemului motor ciliar.

Microtubulii în patologie. Un defect al dyneinei axonemale este responsabil de imobilitatea ciliara, ca de exemplu, în sindromul Kartagener care determină infertilitate masculină, datorită spermatozoizilor imobili şi infecţii respiratorii, datorită imobilităţii cililor mucoasei respiratorii.

C. Filamentele intermediare

Filamentele intermediare sunt un grup de proteine fibrilare cu rol de susţinere structurală şi tensională în celulă. Deşi există mai multe categorii diferite, cu greutaţi moleculare şi secvenţe de aminoacizi diferite, toate prezintă regiuni omologe şi formează filamente de 8-10 nm diametru, intermediare între microfilamente şi filamentele groase (miozina). Ele sunt inserate în membrana celulară, la nivelul desmozomilor. Celulele diferitelor ţesuturi conţin filamente intermediare diferite, ceea ce poate fi demonstrat prin tehnici de imunohistochimie; ele determină histogeneza tumorilor slab diferenţiate. Tumorile epiteliale maligne (carcinoame) conţin molecule de citokeratină, pe când tumorile ţesutului conjunctiv (sarcoame) conţin vimentină. Au fost, de asemenea, întâlnite expresii aberante ale unor filamente intermediare în tumorile maligne.

Scanned with OKEN Scanner

Filamentele intermediare în patologie. In unele boli poate fi observată lezarea filamentelor intermediare. In boala ficatului alcoolic, filamentele intermediare formează incluziuni intracitoplasmatice discrete, corpii Mallory, la nivelul hepatocitelor balonizate. Distrugerea citoscheletului poate constitui un factor cauzal în umflarea şi balonizarea celulelor afectate. Modificarile hialine Crooke în hipofiză şi dezorganizarea neurofibrilară din boala Alzheimer şi sindromul Down sunt datorate lezarii citoscheletului.

LOCOMOŢIA CELULEI

Mişcarea întregii celule, ca şi mişcările ce determină modificarea formei celulare, de exemplu răspândirea celulelor sau fagocitarea particulelor, implică participarea microfilamentelor şi, în unele cazuri, a miozinei.

Mişcările celulare de diferite tipuri implică participarea microfilamentelor şi, în unele cazuri, a miozinei.

Mişcarea celulară este importantă în morfogeneză, inflamaţie, vindecarea rănilor, supravegherea imună, invazia tumorală şi neoangiogeneză. Două tipuri diferite de mişcare sunt implicate în locomoţie. Primul tip presupune protruzia (înaintarea) iniţială a unei parţi a celulei, urmată apoi de contracţia celulei pentru a proiecta înainte corpul celular. In cea de-al doilea tip, activitatea de înaintare pare să depindă aproape complet de filamentele de actina cross-linkate cu proteinele de legare ale actinei. Pentru a obţine mişcarea este necesară formarea unor legături tranzitorii cu substratul; aderările ireversibile vor imobiliza o perioadă mai mare de timp celula, în timp ce conexiunile inadecvate nu sunt compatibile cu mişcarea celulară.

Fibroblaştii formează contacte discrete cu substratul şi pot exercita importante forţe locale asupra acestuia. In procesul de vindecare a rănilor, miofibroblaştii acţionează ca un scripete, permitând realizarea contactelor şi producând contracţia rănii. Sunt semnalate şi efecte potenţial adverse, precum retracţiile post-arsură şi retracţiile vitrosului ochiului cu dezlipire de retină.

Majoritatea celulelor invazive nu exercită asupra substratului sau matricei presiuni locale importante, ci, mai degrabă, prezintă un efect difuz. Adeziunile difuze permit celulei să se deplaseze pe suprafeţele cu rigiditate joasa, cum ar fi o altă celulă. Imposibilitatea unei celule date de a depăşi elementele celulare înconjurătoare se numeşte inhibiţie de contact. Pierderea acestei proprietăţi face ca celula respectivă să piardă controlul poziţional şi să devină invazivă. Nu toate celulele invazive sunt şi maligne; astfel, polimorfonuclearele neutrofile au capacitatea de a invada ţesuturile inflamate, iar celulele

Scanned with OKEN Scanner

epiteliale se răspândesc pe teritoriul ocupat de fibroblaşti în timpul vindecării rănilor.

Locomoţia celulară în patologie. Până în prezent au putut fi evidenţiate doar puţine defecte ale sistemelor motrice de bază ale celulei, ceea ce reflectă importanţa studiului acestor sisteme, pe primul loc situându-se cunoaşterea modalităţilor de control a sistemelor ce ghidează interacţiunile intercelulare. Aceste sisteme bazale, motrice şi de citoschelet, sunt esenţiale în desfăşurarea a numeroase procese celulare, în special mitoza şi mişcarea celulară, a caror disfuncţii majore sunt incompatibile cu viaţa. Doar afectări minime, localizate în sistemele de control şi nu în cele ale citoscheletului, sunt astfel posibile. Un exemplu concludent este reprezentat de modificările observate la fibroblaştii în cultură expuşi la virusul, termosensibil, al sarcomului Rous. Dacă timp de 20 de minute temperatura ambientală este menţinută la limita permisivă pentru replicarea virusului, este complet modificată organizarea sistemului de microfilamente fibroblastice, celulele căpătând proprietăţi asemănătoare celulelor maligne. Deşi studii ulterioare sunt necesare pentru a elucida această problemă, putem spune că invazia şi metastazarea au ca mecanism modificarea comportamentului motor al celulelor maligne.

COMPARTIMENTELE INTRACELULARE LEGATE DE MEMBRANĂ

Proteinele destinate "exportului" sunt în majoritatea cazurilor sintetizate în complexele ribozom – ARN mesager legate la reticulul endoplasmatic rugos (RER), şi sunt transferate în spaţiul cisternal al acestuia imediat după sinteza; există totuşi excepţii la această cale secretorie a proteinelor. Asocierea specifică cu RER este determinată de un mecanism de recunoaştere bazat pe reziduurile aminoacidice timpurii ale proteinelor, iar secvenţa semnal este îndepartată odată ce lanţul atinge lumenul RER. Transferul parţial al unei proteine în spaţiul cisternal va lăsă proteina ca şi proteină de membrană integrală. Ca urmare a transferului în spaţiul cisternal, proteina este parţial glicozilată, montată în aparatul Golgi, unde glicozilarea este completata, proteina fiind apoi dirijată sub diferite situsuri. Dacă proteina este complexată cu manozo-6-fosfat, ea se leagă de un receptor din membrana aparatului Golgi şi este mai apoi transferată unui compartiment de ordonare unde este eliberată din receptor şi decomplexată de fosfat, ceea ce previne reîntoarcerea proteinei în aparatul Golgi. Proteina este apoi transferată lizozomilor, iar receptorul se întoarce în aparatul Golgi pentru a fi reutilizat. Proteinele

Scanned with OKEN Scanner

necomplexate cu manozo-6-fosfat vor fi direcţionate spre alte tipuri de vezicule, fie pentru stocare, fie pentru secreţie imediată din celulă.

Compartimentele celulare în patologie. Un defect al acestui mecanism ţintă este responsabil de o boală foarte rară, cu transmitere autosomal recesivă, mucolipidoza II sau boala celulara I. Subiecţii homozigoţi prezintă în lichidul extracelular nivele crescute ale enzimelor lizozomale, dar lizozomii sunt deficitari în enzime. Boala este cauzată de lipsa enzimei care adaugă la hidrolaze restul manozo-6-fosfat (marker de recunoaştere). De altfel, hidrolazele nu sunt împachetate în lizozomi, dar pot fi găsite în granulele secretoare. Este probabil ca un instrument asemănător de complexare să opereze şi în alte compartimente. Mutaţiile proteinelor secretorii sunt responsabile de bolile de stocaj ale reticulului endoplasmic, grup în care este inclus sindromul deficitului de alfa-1-antitripsină, în care o singură substituţie amioacidică în moleculă este responsabilă pentru acumularea alfa-1-antitripsinei în reticulul endoplasmatic rugos hepatocitar, cu aspect PAS pozitiv la examenul morfopatologic.

Veziculele legate de membrană sunt localizate selectiv în anumite regiuni ale membranei plasmatice. Produsele celulelor epiteliale secretorii - mucoid, enzime digestive, etc. - sunt eliminate la nivelul suprafeţei apicale, pe când componentele membranare bazale, precum laminina şi colagenul tip IV, sunt depozitate pe membrana bazală. Astfel, se formează două domenii membranare distincte: apical şi bazo-lateral, cu funcţii diferite şi proteine membranare diferite. Jonctiuni strânse limitează difuziunea proteinelor membranare între aceste domenii.

Majoritatea produselor de secreţie sunt stocate pâna la primirea unui ordin specific. De exemplu, când primeşte un semnal potrivit, celula acinoasă pancreatică eliberează enzimele digestive, care sunt stocate ca şi precusori inactivi în veziculele de stocaj (granulele zimogene). Fuziunea veziculei membranare cu membrana apicală eliberează conţinutul veziculei în spaţiul luminal, unde clivajul enzimatic transformă precursorii inactivi în forma activă. Transferul veziculelor spre regiunea apicală a celulei este un proces activ realizat cu consum de energie, iar controlul eliberarii implică reglarea canalelor de calciu intracelulare.

ENDOCITOZA MEDIATĂ PRIN RECEPTORI

Reprezinta procesul prin care o substanţă specifică se leagă la receptorii de suprafaţă celulari, care sunt apoi internalizaţi,

Scanned with OKEN Scanner

permiţîndu-se astfel penetrarea în celula a unor substanţe macromoleculare specifice.

Endocitoza reprezinta procesul prin care o substanţă se leagă la receptorii de suprafaţă.

Locul unde se realizează internalizarea prezintă un înveliş electronic dens pe fata interna a membranei plasmatice, bogat în proteine, şi în special în clatrină. Liganzii sunt molecule care se leagă de receptori. In momentul în care are loc cuplarea liganzilor cu receptorii specifici, se realizează imediat internalizarea locurilor acoperite cu clathrină sub forma de vezicule.

Endocitoza în patologie. Un exemplu de alterare patologic este cel al receptorilor pentru LDL, receptori ce sunt codificaţi de o genă localizată pe cromosomul 19. Preluarea particulelor de LDL, bogate în colesterol, este mediată prin legarea de un receptor specific; complexul receptor-ligand este apoi internalizat în vezicule mici care vor fuziona pentru a realiza vezicule mari denumite endozomi. Endozomii vor fuziona, la rândul lor, cu lizozomii primari rezultând lizozomii secundari, în care are loc esterificarea esterilor de colesterol. Aceasta face colesterolul disponibil pentru noi sinteze membranare, iar receptorii pentru LDL sunt reciclaţi la nivelul suprafeţei celulare. In hipercolesterolemia familială, ineficienţa acestui sistem de preluare conduce la hipercolesterolemie şi, secundar, la dezvoltarea aterosclerozei la vârste tinere. Au fost puse în evidenţă mai multe tipuri de defecte şi anume: absenţa totală sau parţială a receptorilor LDL; legarea ineficientă a ligandului şi insuficienţa sistemului de internalizare receptor-ligand.

LIZOZOMII

Lizomii conţin variate enzime hidrolitice (fosfataza acidă, sulfataza, ribonucleaza, colagenaza)

Lizomii sunt delimitaţi de o singură membrană şi conţin variate enzime hidrolitice (incluzând fosfataza acidă, sulfataza, ribonucleaza, colagenaza) care sunt sintetizate la nivelul RER şi apoi incluse în vezicule la nivelul aparatului Glogi; ele sunt direcţionate spre acest compartiment prin marcarea cu manoza-6-fosfat. In acest stadiu poartă denumirea de lizozomi primari. Majoritatea enzimelor lizozomale sunt active la un pH acid; ele sunt inactive, cu excepţia situaţiei când lizozomii se umflă sau fuzionează cu fagosomul primar ce conţine particule ingerate sau componente citoplasmatice. In cel de-al doilea caz, este responsabilă lezarea celulară sau apoptoza celulară (moartea programată). Fuziunea lizozomilor cu fagozomii formează lizozomul secundar (fagolizozomul) şi determină activarea hidrolazelor acide.

Scanned with OKEN Scanner

Lizozomii în patologie. Leziunile la nivelul lizozomilor sunt multiple. Astfel, permeabilitatea lor poate fi alterată de toxinele bacteriene (de ex. toxina streptococică) sau de surfactante (în hipervitaminoza A).
Siliciul inhalat este ingerat de către macrofage şi parţial convertit la acid salicilic care va distruge fosfolipidele membranei lizozomale. Aceasta este responsabilă de apariţia fibrozei pulmonare şi a silicozei.
Particulele care sunt prea mari pentru a fi complet fagocitate pot induce eliberarea enzimelor lizozomale direct în spaţiul extracelular. Astfel, în gută, cristalele aciculare de urat de sodiu sunt prezente la nivelul fluidului sinovial; ele sunt fagocitate de către polimorfonuclearele neutrofile care vor elibera enzimele lizozomale ceea ce are ca rezultat declanşarea procesului inflamator la nivel articular. In cazul porfiriei, porfirinele ingerate la nivelul lizozomilor secundari, absorb lumina producând alterari chimice ale membranei lizozomale. Evident, eliberarea enzimelor degradative lizozomale în citoplasmă, ca urmare a distrugerii lizozomilor. nu este de dorit.
In cazul în care celulele nu sunt capabile să degradeze anumite particule materiale, acestea se vor acumula în lizozomii secundari dând naştere corpilor reziduali. Co-cultura fibroblaştilor provenind de la pacienţi cu boli de stocaj cu fibroblaşti normali, va conduce la restaurarea completa a funcţiei lizozomilor afectaţi. Teoretic, transplantarea tisulară ar putea permite enzimelor specifice să apară în ţesuturile gazdă; s-a realizat astfel transplantarea ficatului în scopul corectarii defectelor enzimatice ce afectează hepatocitele (ex. glicogenozele de tip I şi IV, hiperlipidemia tip IV).

MITOCONDRIA

Mitocondria reprezintă locul major de producere a ATP-ului.

Mitocondria reprezintă locul major de producere a ATP-ului. Enzimele resposabile de degradarea acizilor graşi, a piruvatului, precum şi cele implicate în ciclul acidului citric se găsesc la nivelul matricii, unde enzimele ce participă la procesul de fosforilare oxidativă sunt aranjate într-un mod specific, în stratul intern al membranei mitocondriale. Existenţa lor sub forma unui compartiment închis este esenţială pentru funcţionalitate.
Mitocondria variază considerabil ca formă, cel mai adesea fiind reprezentată sub formă de cilindru de 0.5-1microm lungime, putând realiza o reţea interconectată.
Este un organit semi-autonom, în sensul că se poate dezvolta din mitocondriile preexistente, dar prezintă propriul AND şi ribozomi. In prezent este acceptată ipoteza simbiozei şi anume: într-un moment precoce al evolutiei, celulele eucariote au fost

Scanned with OKEN Scanner

colonizate de către bacterii rezultând o relație simbiotică între cele două tipuri de organisme. Astfel, mitocondria bacteriană furnizează energia necesară celulei gazdă, în timp ce multe din proteinele mitocondriale sunt codificate de AND-ul nuclear și sintetizate în citoplasmă. Odată ce aceste proteine sunt selectiv transportate de-a lungul membranei mitocondriale, ele vor suferi modificări conformaționale care previn străbaterea în sens opus a membranei mitocondriale. Deși replicarea mitocondriala este independentă de procesul de diviziune celulară, ea nu este total lipsită de coordonare. Numarul de mitocondrii existente reprezinta un indicator fidel al necesarului energetic celular, iar localizarea lor este capabilă, deseori, de a indica locul major de consum al ATP-ului. In general, mitocondriile active au un numar crescut de creste mitocondriale, furnizând astfel o suprafață mai l. gă destinată procesului respirator.

Mitocondria în patologie. Anomaliile funcției mitocondriale sunt extrem de rare; în miopatiile mitocondriale există defecte localizate în lanțul respirator rezultând fie din producerea toxinelor cu rol în inhibarea funcției mitocondriale, fie din scurtarea vieții oxigenului necesar pentru procesele de fosforilare oxidativă. Stocul de ATP celular este rapid epuizat, iar sistemele dependente de energie înceteaza să mai funcționeze. Pompa ionica Na+/K+ ATP-aza din membrana plasmatică răspunzatoare de menținerea balanței osmotice a celulei constituie un astfel de exemplu. Balonizarea celulară reprezintă un semn comun al leziunii celulare.
Disfuncțiile mitocondriale dețin rol important în leziunea celulară acută; variații ale numărului, mărimii și formei mitocondriilor pot apare în anumite condiții patologice.

CITOZOLUL

Citoplasma este o soluție bogată în proteine, care circula liber printre elementele polimerice înalt ordonate.

INTERACȚIUNILE CELULĂ-CELULĂ ȘI CELULĂ-MATRICE

Intr-un organism multicelular interacțiunile intercelulare sunt de importanța maximă. Celulele trebuie să stabilească contacte între ele și, în acelati timp, cu matricea extracelulară. Nu sunt suficiente doar legăturile mecanice intercelulare, ci este necesară și comunicarea intercelulară. Specializarea funcțională conduce la existența a variate tipuri celulare, care pot fi clasificate în doua mari categorii, și anume: țesutul

Scanned with OKEN Scanner

epitelial şi ţesutul conjunctiv. Acestea diferă în primul rând prin relaţiile intercelulare şi relaţiile celulă-matrice extracelulară. Ţesutul nervos nu va fi abordat în acest capitol.

EPITELIUL

Tesuturile epiteliale sunt alcătuite din straturi suprapuse de celule situate pe o membrană bazală, de care sunt strâns ataşate. Celulele aderă una de alta prin intermediul unor joncţiuni specializate care pot fi de mai multe tipuri.

Tesuturile epiteliale sunt alcătuite din straturi suprapuse de celule situate pe o membrană bazală, de care sunt strâns ataşate.

Joncţiunile strânse (occludens) au rolul de a aduce în contact strâns celulele cu scopul prevenirii pasajul moleculelor mici prin stratul celular (de ex. din lumenul unei glande spre faţa bazală). Ele funcţionează şi ca bariere împotriva difuziunii proteinelor prin membrana plasmatică, menţinând separate regiunile apicală şi bazo-laterală ale membranei.

Joncţiunile aderente (adherens) şi desmozomii au rolul de a ataşa mecanic celule adiacente. Microfilamentele de actină sunt ataşate la joncţiunile aderente, iar filamentele intermediare (denumite citokeratine la nivelul epiteliului) la desmozomi. Astfel, atât membrana celulară cât şi citoscheletul sunt conectate conferind rezistenţa mecanică epiteliului. Adeziunile intercelulare pot fi perturbate printr-o serie de procese patologice. Autoanticorpii îndreptati impotriva glicoproteinelor desmozomale pot fi detectaţi în serul pacienţilor cu pemfigus. Aceşti autoanticorpi se leagă la nivelul desmozomilor, îi rup şi determină astfel pierderea aderării intercelulare, cu formarea de bule largi intraepiteliale.

Joncţiunile tip "gap" permit trecerea moleculelor mici, participând astfel la transmiterea mesajelor chimice sau electrice între celule adiacente.

Funcţiile epiteliale celulare diferite au ca suport diversitatea structurii epiteliale. Astfel, la nivelul epiteliului secretor din acinii pancreatici, celulele epiteliale sunt cuboidale, conţin PER bine dezvoltat şi sunt dispuse în jurul ducturilor pancreatice. Epiteliile de tipul pielii dotate cu o rezistenţă mecanică importantă sunt stratificate, conţin filamente intermediare din abundenţă şi sunt unite prin mulţi desmozomi.

LAMINA BAZALĂ

Celulele epiteliale au rolul de a produce componentele laminei bazale, reprezentate de o reţea de fibre de colagen de tip IV, glicoproteine de tip laminină şi entactină şi de proteoglicani, mai ales de heparan sulfat.

Scanned with OKEN Scanner

Componentele laminei bazale sunt o reţea de fibre de colagen IV, glicoproteine de tip laminină şi entactină şi proteoglicani.

Lamina bazală în patologie. Celulele sunt ferm legate de membrana bazală prin intermediul hemidesmozomilor, la nivelul cărora sunt inserate filamente citoplasmatice intermediare. Intre celule şi fibrele de colagen se stabilesc legături prin intermediul lamininei care se leaga atât pe suprafaţa celulară cât şi de fibrele de colagen. Pacienţii suferind de pemfigus bulos prezintă în ser titruri crescute de anticorpi antimembrană bazală a epiteliului scuamos, responsabili, cel puţin parţial, de apariţia de bule subepidermice caracteristice bolii.

Contactul cu lamina bazală pare sa fie important pentru menţinerea diferitelor caracteristici ale epiteliului. Mai mult, lamina bazală formeaza suportul structural de-a lungul căruia celulele pot migra în cursul procesului de regenerare. Celulele maligne epiteliale au capacitatea de a digera şi a penetra lamina bazală invadând astfel ţesuturile înconjuratoare.

Penetrarea laminei bazale vasculare permite migrarea la distanţă, prin torentul sangvin. Producerea colagenazelor şi a altor enzime proteolitice pare a fi de asemenea responsabilă de aceasta.

ŢESUTUL CONJUNCTIV

Celulele ţesutului conjunctiv sunt dispersate individual în matricea extracelulara care poate fi solidă (os) sau flexibilă (ţesut fibros).

Spre deosebire de celulele epiteliale, celulele ţesutului conjunctiv sunt dispersate mai mult sau mai puţin individual în matricea extracelulara care poate fi solidă (os) sau flexibilă (ţesut fibros). Intr-adevar, sângele poate fi privit ca un tip de ţesut conjunctiv în care matricea extracelulară, plasma, este fluidă iar celulele sunt obişnuit mobile. Deşi separate, celulele ţesutului conjunctiv sunt capabile de a stabili relaţii intercelulare, evidenţiindu-se frecvent joncţiuni între aceste celule. Astfel, contracţia fibrelor musculare netede şi a muşchiului cardiac necesită contacte strânse între celulele adiacente.

Diversitatea ţesutului conjunctiv depinde de multiplele tipuri celulare existente printre care amintim fibroblaştii, osteoblastele, condrocitele, de compoziţia chimică a matricei extracelulare sintetizată de aceste celule, şi, de asemenea, de organizarea structurală a componentelor matricei. Acestea se împart în trei categorii: 1.elemente de rezistenţă liniară (de ex. colagenul); 2. Elemente de umplutură de spaţiu, care rezistă la compresiune (de ex. proteoglicanii); şi 3. Proteine de legatură (de ex. fibronectina). Aceste componente individuale pot fi de asemenea organizate în diferite moduri: astfel, fibrele de

Scanned with OKEN Scanner

colagen pot fi aranjate în rânduri paralele (tendoane), în foi ortogonale (corneea) sau în reţea (corpul vitros).

Ţesutul conjunctiv în patologie. Turnover-ul matricii extracelulare este lent comparativ cu cel al materialului celular; totuşi, există boli care au la bază incapacitatea de degradare a matricii extracelulare, cum ar fi osteopetroza, în care osteoclastele nu sunt capabile să degradeze modelul cartilaginos al oaselor în dezvoltare. Spaţiul medular nu se dezvoltă, având drept rezultat apariţia unei anemii severe.

S-au pus în evidenţă şi defecte ale sintezei de colagen; osteogeneza imperfecta este un exemplu de boală în care anomaliile tipului V de colagen conduc la formarea unor oase cu fragilitate crescută, care se fracturează uşor la traumatisme minime. In scorbut, lipsa vitaminei C împiedică hidroxilarea reziduurilor de prolină din fibra de colagen, cu lipsa legăturilor încrucişate între fibrele de colagen. Din contra, creşterea numarului de legături încrucişate între fibrele de colagen sau elastină este responsabilă de anomalii tegumentare la vârstnici. Anomalii la nivelul proteoglicanilor sunt întâlnite în cazul bolilor degenerative articulare, denumite artroze.

MOLECULELE DE ADEZIUNE CELULARĂ

Alături de prezenţa jonctiunilor intercelulare descrise, interacţiunile tranzitorii intercelulare şi între celule şi matricea extracelulara sunt importante. Acestea includ interacţiunile leucocitelor şi trombocitelor cu endoteliul vascular în cadrul raspunsului inflamator. interacţiunile între variate tipuri celulare imune în cadrul răspunsului imun, aderarea polimorfonuclearelor neutrofile la suprafaţa bacteriilor importantă în realizarea procesului de fagocitoză, aderarea temporară între celule şi matrice necesară locomoţiei celulare, invaziei celulare şi vindecării rănilor. Mai mult, există interacţiuni intercelulare în cadrul ţesuturilor specializate ca ţesuturile epitelial şi nervos.

In prezent sunt cunoscute şi acceptate 2 teorii cu privire la aderarea intercelulară.

In prezent sunt cunoscute şi acceptate 2 teorii cu privire la aderarea intercelulară: teoria fizico-chimică şi cea a moleculelor de adeziune.

Teoria fizico-chimică propune ipoteza ca forţele de respingere electrostatice între celulele încarcate negativ sunt compensate de forţe de atracţie electrodinamice (London - Van der Waals) acţionând între fosfolipidele membranei celulare. Toate celulele prezintă o suprafaţă încărcată net negativ, datorită grupărilor carboxil ale reziduuilor de acid sialic ale glicoproteinelor membranare. Distanţa teoretică între celule prezisă de aceasta teorie coincide cu realitatea observată în ţesuturi. Natura non-specifică a acestui mecanism nu explică diferenţele cantitative în adeziune; dacă adeziunea între celule similare este mai puternică decât între celule diferite, atunci un amestec de celule va fi ordonat în teritoriile compuse din celule asemănătoare.

A doua teorie se bazează pe implicarea interacţiunii receptor-ligand, aceste interacţiuni conferind specificitate şi de asemenea

Scanned with OKEN Scanner

permitând o diversitate de funcţii. Moleculele sunt denumite "molecule de adeziune celulară" (CAM), termen care poate fi considerat incomplet, ţinând cont ca aceste molecule pot îndeplini şi alte funcţii, cum ar fi cea de semnal transmembranar. Mai multe grupuri de CAM sunt cunoscute. Selectinele sunt exprimate pe leucocite şi celulele endoteliale şi prezintă importanţă în desfaşurarea răspunsului inflamator acut şi coagulare, facilitând adeziunea leucocitelor şi plachetelor la peretele endotelial. Integrinele cuprin glicoproteinele transmembranare heterodimerice 11 alfa/ beta. Există un numar de subfamilii bazate pe diferenţa în conţinutul în lanţuri beta. Funcţia fiecărei integrine este determinată de către lanţul său unic alfa. Grupul beta 1 sau grupul VLA (very late activation) reacţionează cu proteinele matricii extracelulare şi sunt importante în mişcarea celulară în timpul embriogenezei şi vindecării rănilor; integrinel beta 2 sau integrinele leucocitare sunt implicate în adere. a imună şi în exprimarea unuia dintre liganzii săi, ICAM 1, a cărui expresie este up-regulată în unele condiţii inflamatorii cronice sau acute, cum ar fi infecţiile virale şi rejetul allografelor hepatice şi renale; familiile beta-3 si beta-4 sunt similare cu beta-1 şi includ receptori pentru laminină si vitronectină. Pe de altă parte, numeroasele familii de caderine calciu-dependente sunt importante în interacţiunile dintre celule. Superfamilia imunogloulinelor include receptori care reacţionează cu anumite antigene (receptori pentru limfocitul T CD3+) şi liganzi care reacţionează cu receptorii limfocitari.

Tabelul nr.1. Molecule de adeziune celulară (CAM)

Familia	Caracteristici biochimice	Exemple şi funcţii
Selectine	Glicoproteine transmembranare, liganzi carbohidraţi	Molecula de adeziune celulară endotelială (ELAM1); molecula de adeziune leucocitară (LAM 1); proteinele membranare externe granulare de care depinde activarea plachetară (PADGFM) sau proteinele membranare granulare 140 (GPMNO)
Integrine	Alfa/ beta heterodimeri; diferiţi liganzi ce includ secvenţa R6D (arginina, aspartat, glicina), LDV (leucina, aspartat, valina)	Familia beta 1: VLA 1-6 Familia beta 2: LFA1 Familia beta 3: glicoproteinele plachetare IIb/IIIa Familia beta 4
Caderine	Glicoproteine transmembranare de adeziune calciu-dependente Legare homofilica	S-caderina N-caderina C-caderina Desmocholina
Superfamilia imunoglobuninelor	Glicoproteine cu domenii imunoglobulin-like	N-CAM ICAM1 VCAM1

Scanned with OKEN Scanner

Moleculele de adeziune suferă alterări calitative şi cantitative ca răspuns la o mare varietate de stimuli. Mai mult, dezvoltarea anumitor molecule sintetice similare utilizând ingineria genetică sau a unor anticorpi monoclonali specifici acestor molecule poate avea o semnificaţie clinică în modelarea leziunilor tisulare cu substrat inflamator şi imun.
Aceste molecule de adeziune interacţionează numai cu suprafeţele ce poartă un ligand potrivit. Pentru fagocite, care interacţionează cu suprafeţe străine, anterior necunoscute, soluţia problemei este, în unele cazuri, reprezentată de acoperirea suprafeţei cu anticorpi sau componente ale complementului (opsonizare) ceea ce permite recunoaşterea şi legarea. O alta strategie ar fi reprezentată de recunoaşterea anumitor proprietăţi generale ale suprafeţelor străine. Există o corelaţie strânsa între hidrofobia suprafeţei particulei respective şi usurinţa cu care va fi fagocitată. Bacteriile patogene prezintă tendinţa de a avea o suprafaţă hidrofilică.

PRELUCRAREA INFORMAŢIILOR

Comunicarea intercelulară necesită schimbul unei varietaţi de semnale ce trebuie să traverseze membrana plasmatică, variate mecanisme de semnalizare chimică fiind demonstrate. Semnalizarea endocrină clasică presupune secreţia şi eliberarea unei substanţe chimice în fluxul sangvin, ce o va transporta la nivelul celulelor ţintă aflate la distanţă. In semnalizarea paracrină, mesagerii eliberaţi acţionează doar în mediul ce înconjură celula producătoare, acest mod de acţiune fiind uzual în sistemul endocrin difuz (APUD). In sfârşit, în stimularea autocrină, celulele secretă substanţe chimice ce se leagă de receptori de pe propria suprafaţă şi moduleză propria funcţie. Numeroase sisteme (endocrin, SNC, imun) utilizează mecanisme asemănătoare de semnalizare şi mesageri chimici identici. Astfel, aceeaşi moleculă poate acţiona ca hormon, neurotransmiţator, citokină sau factor de creştere, în funcţie de locul unde este eliberată, şi de celula ţintă asupra căreia acţionează.

MECANISMELE DE TRANSDUCERE A SEMNALULUI

Majoritatea semnalelor din organism sunt de natură hidrofilă, astfel încât un mic număr dintre acestea au capacitatea de a traversa centrul hidrofobic al membranei celulare; în schimb, majoritatea semnalelor reacţionează cu receptorii aflaţi pe suprafaţa celulară.

Scanned with OKEN Scanner

Moleculele semnal nu intră în celulă, ci produc un mesager secund.

Receptorii unor asemenea molecule semnal sunt proteinele membranare integrale. Astfel, moleculele semnal nu intră ele însele în citoplasmă ci stimulează producerea unui mesager secund.
Un asemenea sistem pune următoarele probleme: 1. Detectorul trebuie să fie suficient de sensibil pentru a capta semnalul; 2. Este necesară o modalitate de amplificare deoarece concentraţia ligandului poate fi mica; 3. Este necesar să fie integrată intrarea mai multor receptori şi să fie utilizate semnale combinate pentru activarea diferiţilor efectori; 4. Semnalul trebuie să aibă caracter tranzitor pentru a fi reutilizat; 5. Adaptarea este necesară pentru a permite sistemului să opereze la un domeniu dat de intensitaţi ale semnalului.
Semnalele traversează membrana plasmatică în unul din modurile urmatoare:

- prin transfer direct al moleculelor semnal (ca în cazul hormonilor steroidieni şi tiroidieni);
- prin modularea canalelor ionice (ca în cazul joncţiunilor neuro-musculare);
- prin legarea moleculelor semnal la receptori specifici, ceea ce induce o modificare conformaţională şi declansează o suită de evenimente activând proteinele intracelulare (cazul majorităţii factorilor de creştere);

Semnalizarea prin receptori intracelulari

Receptorii intracelulari fac parte dintr-o superfamilie de receptori cu localizare intranucleară.

Receptorii intracelulari fac parte dintr-o superfamilie de receptori intranucleari care include receptorii pentru hormonii steroidieni, pentru hormonii tiroidieni, vitamina D şi acidul retinoic. Aceşti receptori sunt polipeptide de aproximativ 800 de aminoacizi conţinând trei domenii funcţionale: domeniul de legare a carboxilului terminal al hormonului, un domeniu intern ce se leagă de AND şi un domeniu amino terminal care activează/inhibă transcripţia genei. In starea inactivă s-a observat că, pe de o parte, domeniul de legare la ADN este presupus a fi linkat cu o proteină inhibitoare, iar, pe de altă parte, receptorii sunt localizaţi la nivelul citosolului sau la nivel nuclear. Legarea hormonului produce disocierea de receptor a proteinei inhibitorii. Receptorii citozolici se deplasează astfel spre nucleu, iar legarea lor cu situsurile specifice de la nivelul ADN permite proteinei receptoare să interacţioneze cu alte proteine reglatoare pentru a modula nivelul transcripţiei anumitor gene într-o celulă dată.

Receptorii legaţi la canale

Legarea ligandului la receptorii de acest tip modifică starea închis-deschis a canalelor ionice, specifice pentru un anumit ion, legate de aceştia, ceea ce modulează permeabilitatea membranei celulare pentru ionul respectiv.

Scanned with OKEN Scanner

Activarea tirozin-kinazei

Fosforilarea este un mecanism uzual de modificare a activităţii unor proteine. Există două tipuri distincte de proteinkinaze, dintre care una fosforilează reziduurile de tirozină, iar celaltă reziduurile de serină sau de treonină. S-a demonstrat că o bună parte dintre receptorii catalitici sunt de fapt tirozinkinaze activate, ca de exemplu receptorii pentru factorul de creştere epidermal şi pentru factorul de creştere derivat din trombocite. Acest fapt sugerează că treapta din proliferarea celulară controlată de tirozinkinază este deosebit de importantă, ipoteză susţinută şi de faptul că produsele de sinteză a mai multor oncogene cunoscute sunt de asemenea tirozinkinaze. Amplificarea semnalului este, de asemenea, datorată activării tirozinkinazei, care are abilitatea de a fosforila mai multe proteine diferite, realizând o cascadă enzimatică. Fosfatazele care dizlocuiesc grupul fosfat din proteine, diminuând astfel gradul ei de activare, sunt responsabile pentru caracterul tranzitoriu al efectului semnalului.

Receptorii legaţi de proteina G

Aceştia modulează activitatea enzimelor membranei celulare prin intermediul proteinei de legare (G) a GTP (GTP-binding protein). Aceasta poate activa/ inactiva o enzima legată de membrană sau un canal ionic. Nivelul moleculelor de semnalizare intracelulară (mesageri secunzi) cum ar fi AMP ciclic sau calciu poate fi astfel modificat, alterând activitatea altor proteine celulare. Au fost descrise două căi majore pentru semnalizarea prin proteina G.

Calea AMP-ului ciclic

AMP-ul ciclic este generat din AMP de către adenilat ciclaza membranara. Creşterea nivelelor AMPc determina activarea kinazei AMPc- dependente, care la rindul ei va declanşa o serie de reacţii de fosforilare. Receptorii care activează aceasta cale acţionează prin intermediul proteinei G stimulante (Gs). Ca toate proteinele G heterotrimerice, aceasta este alcatuită din subunităţile alfa, beta şi gama. Subunitatea alfa conţine un situs de legare a nucleotidei guanilice, care în stare inactivă leagă GDP. Subunităţile beta şi gama formează un complex ce ancorează proteina în membrana celulară. Activarea receptorului determină un schimb al GDP legat pentru GTP la nivelul subunităţii alfa, care se separă apoi de subunităţile beta şi gama şi se leagă de adenilat ciclază, activând astfel enzima. In scopul de a raspunde prompt la necesităţile în continuă schimbare a organismului, nivelele AMPc trebuie să fie capabile de modificări rapide. Acest obiectiv este atins prin trei procese: 1. Producerea de AMPc poate continua atât timp cât complexele receptor-mesager persistă la nivelul suprafeţei celulare, asemenea complexe fiind rapid înlaturate prin endocitoză sau disociere; 2. Proteinele Gs activate sunt inactivate prin conversia GTP în GDP de către GTP-aza

Receptorii legaţi de proteina G modulează activitatea enzimelor membranei celulare prin intermediul proteinei de legare (G) a GTP (GTP-binding protein).

Scanned with OKEN Scanner

exogenă a subunităţii alfa. Subunitatea se reasociază cu subunităţile beta şi gama pentru a forma heterotrimerul inactiv. 3. AMPc este rapid hidrolizat de către fosfodiesteraze.

Calea AMPc în patologie. In holeră, enterotoxina bacteriei vibro cholerae, prin blocarea hidrolizei GTP, conduce la menţinearea stării activate a proteinei G în celulele epiteliale intestinale, cu menţinerea la nivele crescute a AMPc şi secreţia excesivă de apă şi electroliţi în lumenul intestinal cu apariţia diareei profuze.
Unele interacţiuni receptor-ligand inhibă activitatea adenilatciclazei, printr-o proteină inhibitoare (Gi), care are un lanţ alfa diferit, dar prezintă aceleaşi subunităţi beta şi gama. Ea este activată la fel ca şi proteina Gs. Una din toxinele bordetellei pertussis care determină tusea convulsivă, activează proteina Gi şi astfel suprimă răspunsul imun normal, favorizând supravieţuirea bacteriei şi expunând gazda la infecţii secundare.

Calciul şi calea fosfatidil-inozitol (PI)
Concentraţia intra- şi extracelulară a calciului este aproximativ egală. Marea majoritate a calciului intracelular este neionizat şi este sechestrat în diferite organite, fie încorporat în fosfat de calciu, fie legat de proteine. Concentraţia calciului de o parte şi de alta a membranei celulare este menţinută prin energia derivată din hidroliza ATP, necesară pentru a pompa Ca^{2+} împotriva gradientului în ambele sensuri, atât în afara celulei cât şi în interiorul acesteia.
Sistemul mesagerilor secunzi activaţi de receptorii ce mobilizează calciul se realizează prin ciclul fosfatidilinozitolului (PI). Ocuparea receptorilor determină activarea fosfodiesterazei specifice fosfoinozitidei (PDE) prin activitatea unei proteine G heterodimerice (Gp). PDE hidrolizează fosfatidilinozitolul 4, 5 biofosfat (PIP2) la 2 mesageri secunzi, diacilglicerolul (DAG) şi inozitolul 1, 4, 5-trifosfat (IP3). Diacilglicerolul activează proteinkinaza C, dependentă de calciu, care apoi fosforilează reziduurile serină şi treonină ale proteinele ţintă. Este de menţionat că esterii forbol acţionează ca şi analogi, însa activarea kinazei C pe care o determina este permanentă; o serie de produse oncogene acţionează într-o modalitate similară, ceea ce sugerează că această cale metabolică joacă un rol semnificativ în dezvoltarea tumorilor maligne.
IP3 determină creşterea nivelului calciului intracelular prin stimularea eliberării lui din reticolul endoplasmatic. Similar cu AMPc, nivelul calciului citozolic poate prezenta modificari rapide. Un influx rapid de calciu extracelular sau eliberarea calciului din depozitele intracelulare pot fi contrabalansate prin

Marea majoritate a calciului intracelular este neionizat şi este sechestrat în diferite organite.

Scanned with OKEN Scanner

pomparea eficientă a calciului din citosol în organite sau în fluidul extracelular. Calciul activează direct sau indirect o gama largă de enzime intracelulare, prin legarea de, sau activarea proteinei de legare a calciului, calmodulina (CAM). Una dintre acţiunile importante ale calmodulinei este activarea proteinkinazei calmodulin-dependente (Ca/ CAM kinaza).

PROLIFERAREA CELULARĂ ÎN PATOLOGIE

Controlul proliferării celulare are o importanţă deosebită în dezvoltarea şi menţinerea ţesuturilor, precum şi în procesele de reparaţie. Ţesuturile diferă în intensitatea cu care se refac (turnover tisular); ele pot fi clasificate în *ţesuturi labile*, caracterizate de un turnover continuu (ex. piele, măduva osoasă), *ţesuturi stabile*, caracterizate prin proliferare scăzută, dar care îsi mentin capacitatea de a prolifera rapid dupa lezare (ex. ficatul) şi *ţesuturi permanente*, în care capacitatea de a se divide este pierdută (neuronii adulti).

In funcţie de ritmul de regenerare, tesuturile pot fi clasificate în labile, stabile si permanente.

Mărimea unei populaţii celulare este determinată de frecvenţa diviziunilor celulare, de proporţia celulelor aflate în diviziune şi de semiviaţa celulelor respective. Dacă mediul nu asigură condiţiile necesare, sinteza de noi componenţe nu are loc şi rezultatul va fi stoparea creşterii celulare. Mărimea finală a populaţie celulare sau a unei celule individuale nu este determinată numai de resursele energetice şi de substrat disponibile; este necesar un alt nivel de control care poate fi susceptibil la modificarile patologice. De exemplu, creşterea normală şi metabolismul celular necesită o secreţie reglată de somatotropina (GH). Secreţia excesivă a hormonului de creştere va conduce, în cazul persoanelor adulte, la acromegalie, caracterizată de largirea oaselor şi hipertrofia generalizată a organelor. Excesul de GH în copilărie sau adolescenta stimuleaza scheletul imatur conducând la gigantism; absenţa GH are ca rezultat apariţia nanismului.

Se pot distinge trei tipuri de proliferare celulara. Două celule fiice pot fi identice (diviziune liniara) sau pot fi diferite (diferenţiere dihotomică) (ex. oul fertilizat şi celulele embrionice). In celulele stem, una dintre celule va reţine caracterele primitive, în timp ce cealaltă va urma o cale de diferenţiere (ex. ţesutul hematopoetic şi majoritatea celulelor epiteliale).

Desi mecanismul de control al proliferarii celulare nu este pe deplin inteles, au fost realizate progrese importante prin identificarea si caracterizarea moleculelor care controleaza progresia celulelor in ciclul celular (cicline).

Neoplazia este caracterizata de o proliferare excesiva, anormala (vezi capitolul fiziopatologia malignizării).

Scanned with OKEN Scanner

HOMEOSTAZIA CELULARĂ ŞI TISULARĂ

Noţiunea de homeostazie poate fi analizată atât la nivel celular cât şi la nivel tisular.

Semiviaţa biologică a proteinele intracelulare variază de la o oră la zile sau chiar săptămâni. Unul dintre mecanismele majore de realizare a turnover-ului acestor proteine este autofagia, prin care moleculele sau organitele sunt incluse in vezicule membranare sau citosolice care fuzioneaza cu lizozomii. Proteinele reglatorii cu turnover citoplasmatic rapid şi semiviaţa biologică scurtă conţin secvenţe polipeptidice bogate în prolină, acid glutamic, serină şi treonina. Distrucţia proteinelor se realizează de către o protează ATP-dependentă, după marcarea acestora prin formarea de complexe între radicalii amino ai lizinei proteice, pe de o parte, si ubiquitina, pe de alta parte, aceasta din urma fiind reutilizata. Ubiquitina este o proteina citoplasmatica ubiquitara, inalt conservativa, a carei concentratie intracitoplasmatica scade mult in socul termic; de asemenea, expresia ei a fost regasita in cordoanele neurofibrilare si placile senile din boala Alzheimer. Proteinele de stress apar ca raspuns la o gama larga de agresiuni din mediu, dintre care exemple semnificative sunt caldura si, in particular, socul termic, o serie dintre aceste proteine jucind un rol semnificativ in apararea celulara prin stabilizarea proteinelor membranare temporar pliate. Sinteza crescuta a acestor proteine de stabilizare, in paralel cu reducerea concentratiei de ubiquitina libera sunt mecanisme celulare de rezistenta la stress.

Notiunea de homeostazie poate fi analizata atit la nivel celular cit si la nivel tisular.

Homeostazia tisulara presupune atit mentinerea unui raport corect intre cantitatea de celule si matrice extracelulara, cât şi inlocuirea permanenta a celulelor lezate. Turnover-ul matricii extracelulare se desfasoara cu o viteza considerabil mai mica fata de cel al proteinelor citoplasmatice. Este neindoielnic ca balanta corecta intre turnover-ul matricii, pe de o parte, si moartea si proliferarea celulara, pe de alta, este profund alterata in numeroase situatii patologice.

LEZIUNEA MOLECULARĂ

INTRODUCERE

Pentru majoritatea bolilor cunoscute, interacţiunea complexă dintre factorii de risc ambientali şi multiplele componente genetice stă la baza apariţiei afecţiunii. Metodele epidemiologiei şi geneticii au căutat să identifice locii determinanţi ai celor mai

Scanned with OKEN Scanner

comune boli, în timp ce biologia moleculara a elucidat structura şi variatia genetica a moleculelor specifice implicate – aşa cum s-a întâmplat în cazul dislipoproteinemiilor.

Capitolul de faţă are drept scop trecerea în revistă a informaţiilor disponibile în prezent cu privire la procesele patogenetice şi defectele moleculare care conduc la îmbolnăvire. Sunt de asemenea menţionate anumite caracteristici de susceptibilitate genetică pentru fiecare afecţiune în parte, atât în cazul bolilor poligenice cât şi în cazul celor monogenice.

Este necesar a menţiona faptul că o cunoaştere aprofundată a formelor rare ale unei anumite boli, cu transmisibilitate mai mare de la o generaţie la alta, facilitează înţelegerea formelor comune ale afecţiunii respective, cu îmbunătăţirea semnificativă a diagnosticului şi tratamentului.

1. Afecţiuni respiratorii

Astmul bronşic

Astmul bronşic atopic prezintă o agregare familială bine definită, legată de defectele cromozomului 11.

Cu o prevalenţă globală de aproximativ 3%, astmul bronsic poate fi clasificat în astm bronşic atopic, non-atopic şi mixt. Atopia este o stare de hipereactivitate alergică (pielea – eczemă; mucoasele – astmul si febra de fân) la antigenele proteice. Astmul bronşic atopic prezintă o agregare familială bine definită, fiind în prezent sugerat un model de transmitere dominant, linkat de crs11q13. Pe de altă parte, astmul non-atopic prezintă o patogenie heterogenă, fără a fi demonstrată o componentă alergică sau genetică clara.

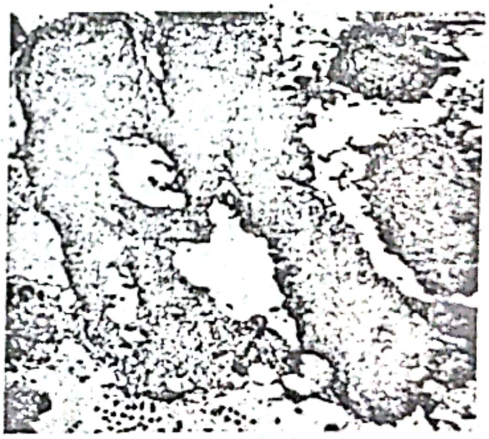


Fig. Imagine electronomicroscopică a epiteliului bronşic întrerupt la un pacient astmatic.

Deficitul de alfa-1 antitripsină (alfa-1-aT)

Forma homozigota - fibroza chistica (FC)

FC este cea mai frecventă boala autosomal recesivă letală din populaţia caucaziană, având o incidenţa globală de 1/2000 de nou-nascuţi. Defectul genetic este reprezentat de mutaţii ale genei CFTR de pe cromosomul 7 (7q31). Diagnosticul de FC

Scanned with OKEN Scanner

poate fi stabilit, antenatal, prin demonstrarea scăderii activităţii alfa-1-antitripsinei serice şi prin analiza moleculară a genei CFTR cu determinarea mutaţiilor ce inactivează proteinele sintetizate de aceasta, iar postnatal pe baza creşterii concentraţiilor ionilor de sodiu şi clor în secreţia sudorală.

FC este cea mai frecventă boala autosomal recesivă letală la albi.

Patogeneza bolii include un defect primar al secreţiei de cloruri de către glandele epiteliale, consecutiv unui dezechilibru între transportul apei şi al ionilor, cu secreţia şi acumularea unui mucus anormal de vâscos. Consecinţele principale sunt, in utero, obstrucţia intestinului cu ileus meconial, a canalelor biliare cu ciroză hepatică şi a căilor excretorii pancreatice cu insuficienţă pancreatică exocrină. Postnatal, acumularea mucusului vâscos în căile aeriene distale determină bronşiectazii şi pneumopatii repetitive cu deficit de creştere. Copiii de sex masculin sunt sterili. Decesul survine în decadele 2-3, fiind cauzat de afectarea respiratorie progresivă şi ireversibilă.

Forma heterozigotă – emfizemul pulmonar

In ambele forme ale FC există un deficit cantitativ variabil de alfa 1 antitripsină.

Afecţiunea este determinată de deficitul cantitativ al alfa 1 antitripsinei (defect localizat pe CRS 14 q 31-32), cu diminuarea sintezei de alfa 1 antitripsina, principal inhibitor al elastazei neutrofilice. Manifestarea clinică este reprezentată de emfizemul pulmonar, provocat de distrucţia chistică panacinară a parenchimului pulmonar, mai ales la baze, cu insuficienţă respiratorie; boala, cu o severitate mai redusă faţă de forma homozigotă, devine manifestă numai în prezenţa altor factori de risc asociaţi, în special fumatul.

In afara deficitului cantitativ al alfa1 antitripsinei (crs14q31-32), există şi forme mutante de alfa1 antitripsină, cele mai comune fiind formele S şi Z. Unele forme mutante agregă ireversibil determinând ciroză şi insuficienţă hepatică; mai rar forme aberante de alfa 1 antitripsină formează o antitrombină, cu hemoragii incontrolabile şi chiar deces după traumatisme minore.

2. Afecţiuni cardiovasculare

Ateroscleroza

In ATS, molecula de LDL modificată este captată de receptorii scavenger macrofagici.

Ateroscleroza (ATS), cauză a cardiopatiei ischemice, accidentelor vasculare cerebrale şi a arteriopatiei periferice este localizată predominant la nivelul arterelor de calibru mare şi mijlociu, evoluând lent, pentru o lunga perioada de timp.

Ea este în principal determinată de injuria cronică a celulei endoteliale, ale cărei mecanisme intime implică leziunea oxidativă a LDL-colesterolului în paralel cu internalizarea acestuia în macrofage şi plachete; astfel, molecula de LDL

Scanned with OKEN Scanner

modificată (LDLM) este preluată de receptorii scavenger ai monocitelor/ macrofagelor concomitent cu recrutarea şi adeziunea limfocitelor T la endoteliu, ambele procese fiind stimulate de acţiunea CSF (colony stimulating factor), TGF beta (transforming growth factor), IFN gama si IL1. Prin diapedeză monocitele/ macrofagele pătrund in intimă unde se transformă în celule spumoase încarcate cu esteri de colesterol, sub influenţa FGF1 (fibroblast growth factor), ECGF (endothelial cell growth factor) şi interleukinei 1.

Atât LDL cât şi LDLM sunt transportate şi direct, prin transcitoză, în subendoteliu unde favorizează contracţia celulelor musculare netede. La acest nivel, LDLM amorsează calea 15-lipooxigenazei, fiind ulterior preluat de celulele spumoase, ale caror proteaze degradează elastina, colagenul şi proteoglicanii matricii extracelulare.

Pe de altă parte, plachetele aderate stimuleaza endotelio-contracţia prin ADP, FGF, ECGF şi contractia miocitelor netede prin serotonina şi PDGF (platelet derived growth factor). Toate aceste procese patologice sunt insuficient contracarate de către heparină, TGF beta şi EDRF (NO) endoteliale.

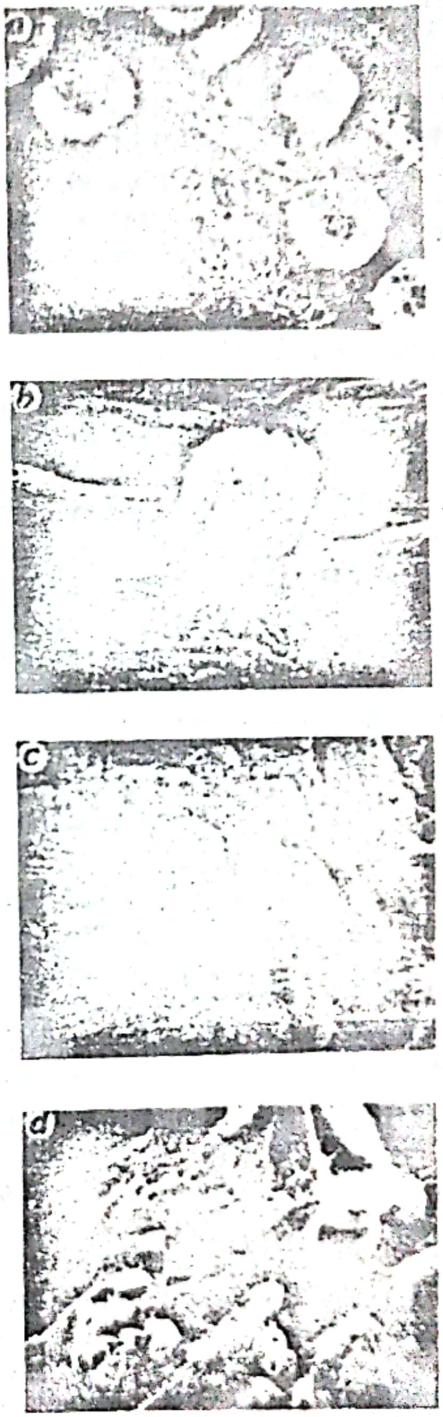


Fig. Imagini electronomicroscopice ale arterelor coronare la subiecţi cu ateroscleroză avansată

Scanned with OKEN Scanner

Hipertensiunea arteriala

In HTA esenţială intervine o producţie crescută de hormoni corticosteroizi.

Cu o prevalenţă de 20-30% în populaţia generală, hipertensiunea arteriala esenţială (HTA) reprezintă un factor de risc independent pentru ateroscleroză, având determinare poligenică. La majoritatea subiecţilor a fost identificat un dezechilibru marcat între concentraţiile plasmatice ale reninei şi supraexpresia acesteia în suprarenale determinând hiperproducţie de steroizi. A fost de asemenea demonstrată supraexpresia genei enzimei de conversie a angiotensinei (ACE) de pe cromozomul 17 (17q23q). De asemenea, sunt incriminate anormalităţile expresiei genice ale izoenzimelor nitric oxid-sintetazei, determinând insuficienţa acţiunii vasodilatatorii a EDRF, precum şi existenţa unei gene majore de susceptibilitate care generează alterări semnificative ale contratransportului sodiu-litiu la nivelul eritrocitelor, gena diferită de cea pentru ATP-aza Na^+/K^+.

3. Afecţiuni neuromusculare

Distrofia musculara Duchenne – Becker (DMD)

În afecţiunile neuro-musculare au fost identificate defecte ale proteinelor precum distrofina sau fibrilarina.

DMD este o afecţiune gonosomal recesivă, (CRS X p 21) cu o incidenţă de 1/3500 de nou-născuţi de sex masculin; o treime din subiecţii afectaţi sunt cazuri noi, rezultatul unei mutaţii de novo. Există însă şi cazuri, rare, de translocaţii X autosomale ce afectează sexul feminin. Defectul molecular este reprezentat de o deficienţă functională marcată a unei proteine musculare – distrofina – existenta în muşchiul scheletic, miocard şş creier, peptidul sintetizat la aceşti pacienţi fiind fie deformat, fie variant. Gena cauzală este una dintre cele mai mari descrise – 2,4 megabaze, deleţiile importante şi mutaţiile aparute la nivelul acestei gene fiind responsabile de apariţia DMD.

DMD se caracterizează prin astenie musculară progresivă şi hipertrofie musculară cu debut înainte de virsta de 6 ani, deficit mental moderat sau sever şi cardiopatie. Moartea survine în jurul vârstei de 20 ani datorită afectării respiratorii sau cardiomiopatiei. Cazurile rare de femei heterozigote afectate prezintă forme moderate de boală, cu hipertrofie musculară segmentală şi/sau astenie musculară asociate cu retard mental mediu.

Sindromul Marfan (SM)

SM este o boală cu transmitere autosomal dominantă, caracterizată prin: - alterări ale ţesutului conjunctiv şi ale scheletului: talie înaltă, deformări ale coloanei vertebrale, laxitate ligamentară; - modificari cardio-vasculare – prolaps de valvă mitrală, insuficienţă mitrală, dilataţie aortică, anevrsim

Scanned with OKEN Scanner

aortic sau disecţie de aortă; - afectare a cristalinului (subluxaţie) şi miopie. Defectele moleculare sunt reprezentate de anormalităţi ale genei FBN 1 a fibrilarinei, situate pe cromosomul 15 (15 p 21.1). Fibrilarina este o proteină cu greutate moleculară de 350 KDa, componentă a microfibrilelor extracelulare; cel mai frecvent sunt afectate procesele de sinteza şi de depozitare a fibrilarinei.

Boala Charcot-Marie-Tooth (atrofia musculara peroneal□ ereditar□) (CMT)

CMT este o boală autosomal dominantă cu o prevalenţă globală de circa 1/3000 indivizi, dar poate rareori prezenta un mod de transmitere autosomal recesiv (1/70000) sau gonosomal dominant (1/28000). Se caracterizează prin degenerescenţa rădăcinilor nervilor spinali, mai ales a celor motorii distale, cu pierderea sensibilităţii şi întârzierea conducerii nervoase. Afectarea axonală distală determină procese recurente de demielinizare şi remielinizare asociate cu îngroşarea concentrică a nervului. Semnele clinice includ hipertrofia marcată a muşchilor peronieri cu sau fără atrofie distală extremă a membrelor inferioare; în unele cazuri, pierderea sensibilităţii mai ales pentru durere şi temperatură, duce la ulcere perforante plantare, afectări articulare importante sau fracturi osoase.

4. Afecţiuni neuropsihice

Psihozele maniaco-depresive

Psihoza maniaco-depresivă se poate asocia cu daltonismul.

Cu o prevalenţă globală de 5%, acestui grup de afecţiuni nu i-a fost identificată nici o genă majoră de susceptibilitate şi nici modul de transmitere. Datele actuale arată linkaj-ul cu daltonismul (lipsa de diferenţiere roşu-verde), cu grupul sangvin Xg, cu defitul de glucoz 6 fosfat dehidrogenază (crsXq28) precum şi cu anumiţi loci HLA.

Schizofrenia

Schizofrenia este in mare măsură ereditară.

Divizată în mai multe subtipuri şi având o prevalenţă de cca 1%, boala este în mare măsură ereditară, fiind însă puţin probabil să existe o singură genă majora de susceptibilitate. Sunt incriminate microdeleţiile crs22q11 şi linkaj-ul cu sindromul *velo-caudio-facial* . Un alt locus candidat este regiunea cromosomială 5q11-13.

Demenţa

Această clasă de afecţiuni include boala Alzheimer, depresia ("pseudo-demenţa"), boala Kreutzfeldt Jacob şi boala Huntington.

Scanned with OKEN Scanner

Boala Alzheimer

In boala Alzheimer apar, în SNC, plăci amiloide şi benzi neuro-fibrilare specifice afecţiunii.

Boala Alzheimer este caracterizată prin prezenţa la nivelul creierului de plăci senile şi benzi neuro-fibrilare. Anumite forme cu debut precoce prezintă transmitere dominantă, aşa numita boală Alzheimer familială. Subiecţii cu sindrom Down prezintă leziuni de tip boală Alzheimer în decadele 5 şi 6 de viaţă.

Benzile neuro-fibrilare sunt filamente de 10 nm, în formă de helix – filamente helicale pereche – formate dintr-o formă anormal fosforilată a proteinei *tau* asociată microtubulilor.

Principalul constituient al placilor senile (amiloide) este beta-amiloidul, generat prin proteoliza glicoproteinei transmembranare APP (amyloid precursor protein), care prezintă izoforme cu 695, 751 şi 770 aminoacizi. Beta amiloidul din placi este generat printr-o buclă internă anormală situată între poziţiile 16 şi 612 a izoformei APP de 695 de aminoacizi, prin acţiunea unor proteaze lizozomale din creier. Expresia APP a fost de asemenea identificată la subiecţi cu sindrom Down, ceea a ce sugerat ipoteza ca boala Alzheimer ar fi o componentă a amiloidozei generalizate. Beta amiloidul conţine o regiune de 11 aminoacizi toxică pentru neuroni, omologă cu un segment al familiei tahikinelor, care prezintă un receptor din clasa inhibitorilor proteazici serpinici la care se leagă atât tahikinele cât şi beta amiloidul. Sechestrarea anormala a acestui inhibitor proteazic ar putea diminua capacitatea celulei de clearance a proteazelor extracelulare cu degenerare neuronală.

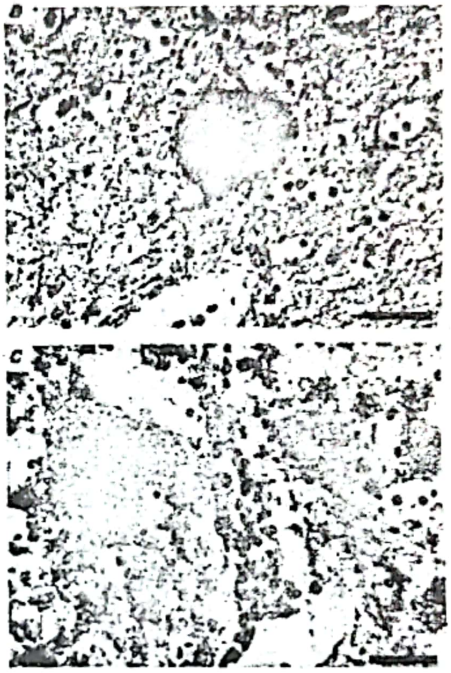


Fig. Proteină amiloidă în plăcile senile. a – aspectul clasic al plăcii amiloide la nivelul cortexului cerebral. c – placă amiloidă difuză adiacentă unui vas de sînge

Gena APP este localizată pe crs21 iar studiile de agregare familiala pentru boala Alzheimer au aratat la acest nivel prezenţa unei substituţii conservative, în care izoleucina este înlocuită cu valina în poziţia 4 a secventei beta amiloidului,

Scanned with OKEN Scanner

mutaţii aditionale fiind de asemenea investigate în prezent. Substituţia determină alterari ale metabolismului APP. Boli cu patogeneză înrudită şi depunere de amiloid sunt hemoragia cerebrală ereditară cu amiloidoza, sindromul Gerstmann-Straussler-Scheinker (cu alterarea genelor prionice), precum şi polineuropatia amiolodotică familială (cu defecte ale prealbuminei plasmatice şi ale genelor apoA1).
Recent a fost identificat linkaj-ul între alela apoA4 şi defecte genetice ale cromosomilor 14 şi 1 care codează proteine transmembranare formate din 7 domenii, incomplet investigate la ora actuală.

Boala Kreutzfeldt-Jacob

La subiecţii cu boală Kreutz-feldt-Jacob, sindrom Gerstmann-Straussler-Scheinker, boală Alzheimer şi insomnie familială fatală, o mutaţie conformaţională a prionului determină o reacţie în lanţ care duce la boala prionică"

Provoacă o degenerare rapid progresivă a cortexului, ganglionilor bazali şi a măduvei spinării în a doua jumatate a vieţii, fiind strâns înrudită cu boala kuru transmisă prin canibalism şi "boala vacii nebune" (encefalopatia bovină spongiformă). Atât ei cât şi bolii Gerstmann-Straussler-Scheinker le-au fost descrise modele de transmitere autosomal dominante, factorul declanşator fiind infecţiile virale cu transmisibilitate evidentă.
S-a propus un model de transmitere prin prioni (particule proteice virale, componente proteinacee infecţioase mici), care sunt glicoproteine de suprafaţa normale din celulele neuronale, limfocite, etc.
La subiecţii cu boală Kreutzfeldt-Jacob, sindrom Gerstmann-Straussler-Scheinker, boală Alzheimer şi insomnie familială fatală au fost identificate mai multe mutaţii dominante fără sens ale genei prionilor (crs 20pter-p12). O astfel de mutaţie determină o mutaţie conformaţională a prionului care poate fi transmisă la alte proteine prionice mutante şi chiar la proteinele prionice normale, determinând o "reacţie în lanţ" care determina boala prionică.
O formă sporadică a bolii Kreutzfeldt Jacob apare la indivizii homozigoţi pentru un polimorfism comun al genei prionice, substituirea valinei cu metionina în pozitia 129. Acesta observaţie, impreună cu identificarea mutaţiei prionice la subiecţi diagnosticaţi anterior cu boala K-J, sugerează ca boala prionică ar putea fi mult mai frecventă decât s-a considerat iniţial.

Boala Huntington

Este o afecţiune cu transmitere autosomal dominantă, defectul principal fiind localizat pe cromosomul 4 (4 p 16.3), dar se pot întilni şi cazuri sporadice, fără istoric familial. La generaţii succesive de pacienţi apare fenomenul de "anticipaţie" ce caracterizează bolile autosomal dominante cu "repetiţia

Scanned with OKEN Scanner

tripletului", vârsta de apariţie a simptomelor bolii scăzând de la o generaţie la alta. Defectul molecular implică repetiţia unei secvenţe trinucleotidice, CAG, care codează reziduul glutamină, există dovezi clare ale rolului poliglutaminei în patogenia bolii. Ca şi in cazul altor boli cu "repetiţia tripletului", mecanismul expansiunii segmentului genic nu este bine determinat în boala Huntington, deşi există o anumită influenţă legată de sex în transmitere. Faptul ca boala are un debut juvenil în cazul unor secvenţe repetitive largi este corelat cu instabilitatea secvenţei repetitive la gameţii de sex masculin.
Boala Huntington are un debut tipic în jurul a 40 ani şi doar ocazional sub 20 ani, după cum am menţionat. Afecţiune degenerativă a ganglionilor bazali şi a cortexului cerebral, ea conduce la demenţă, mişcări coreice, afectare cognitivă şi emoţională, halucinaţii, paranoia şi chiar tulburări de personalitate. Progresia demenţei conduce inevitabil la deces.

5. Tulburări metabolice

Hiperlipoproteinemii

Defecte ale căii exogene de transport a lipidelor

Hipobeta-, abetalipoproteinemia şi boala de retenţie a chilomicronilor

Abetalipoproteinemia şi hipobetalipoproteinemia prezintă defecte ale producţiei de chilomicroni, ale VLDL şi ale LDL.

Abetalipoproteinemia şi hipobetalipoproteinemia în forma homozigotă se caracterizează prin defecte ale producţiei de chilomicroni conţinând apoproteină B, de VLDL si LDL, ceea ce determină malabsorbţia grăsimilor şi deficit de vitamine liposolubile, conducând la degenerescenţa retiniană, spinocerebelară şi hemoliză intra- şi extravasculară.
Abetalipoproteinemia este o boală genetică rară, cu transmitere autosomal recesivă, datorată unui deficit de secreţie a apoB consecutiv anomaliilor genei codante a proteinei microzomale de transfer a trigliceridelor. Subiecţii heterozigoţi prezintă nivele serice normale de lipoproteine.
Hipobetalipoproteinemia, boală relativ rară, cu transmitere autosomal co-dominantă, rezultat al anomaliilor genei apoB, se caracterizează doar prin prezenţa de niveluri serice joase de LDL.
Boala Anderson (boala de retenţie a chilomicronilor) este o boală rară, autosomal recesivă, care asociază malabsorbţie intestinală, absenţa apoB48 şi niveluri scăzute de LDL circulant; modificările concentraţiei LDL-colesterolului seric nu se datorează unor anomalii ale genei apoB.

Scanned with OKEN Scanner

Deficiența lipoprotein-lipazei și a apoCII (echivalente dislipoproteinemiei familiale ereditare de tip Friederickson I)

Ambele entitați sunt boli autosomal recesive rare, caracterizate prin prezența de niveluri serice foarte înalte de chilomicroni, la care se asociază creșteri ale VLDL-colesterolului. Pancreatita acută și xantoamele eruptive apar la subiecții afectați ca urmare a defectului de procesare a chilomicronilor și VLDL bogate în trigliceride, prin deficitul de lipoprotein-lipază și apoCII. Au fost descrise anomalii ale genei lipoprotein-lipazei (CRS 8p22) și ale genei apoCII (CRS 19q13).

Defecte ale căii endogene de transport a lipidelor

Hipercolesterolemia familială (HF) și defectul familial de apoB100 (echivalente dislipoproteinemiei familiale ereditare de tip Friederickson IIa)

In hipercolesterolemia familială este deficientă captarea LDL în fagozomi.

HF este o boala cu transmitere autosomal co-dominantă determinată în principal de defecte ale genei receptorului pentru LDL, care se caracterizează prin prezența de niveluri serice crescute de LDL- și IDL-colesterol. Au fost descrise numeroase mutații ale genei responsabile, care afecteaza receptorul pentru LDL (transportul intracelular), liganzii (apoB100 si apoE), gruparea particulelor în fagozomi acoperiți de clatrină și reciclarea la nivelul endozomilor.

Frecvența heterozigoților în populația generală este de 1/500, ea crescând la 1/50 la subiecții predispuși, cu colesterolul peste 90% din valorile normale; expresia clinica a bolii este accentuată de anumite alele ale apo(a), dar ameliorată de un locus dominant cu rol de diminuare a concentrației plasmatice a LDL (locusul de diminuare al LDL) sau de genele pentru apoB.

Subiecții homozigoți pentru gena defectivă a receptorului LDL prezintă infarct miocardic precoce (HF este singura boală genetică ce provoacă infarct precoce cu penetranță completă, probabilitate de 100%), în prima și a doua decadă de viață și decedează de obicei înainte de 20 ani în absența tratamentului prin plasmafereză.

Hipercolesterolemia LDL poate fi cauzată și de defecte ale apoB100 – mutația unui dinucleotid CpG în aminoacidul codon 3500 înlocuiește arginina cu glutamina – ceea ce are ca rezultat lipsa totala a legării variantei LDL astfel sintetizate la receptorul sau. Heterozigoții au o frecvență de 1/500-1/1000 în populația generală și de 1/50 la indivizii predispuși, cu colesterolul peste 90% din valoarea normală. Nu au fost descriși subiecți homozigoți.

Defectele genei apoB și ale genei receptorului LDL influențează nivelurile serice ale LDL-colesterolului, dar nu sunt întîlnite suficient de frecvent în populația generală pentru a fi

Scanned with OKEN Scanner

consideraţi factori de risc independenţi pentru boala coronariană.
Polimorfismul alelic al locusului receptorului LDL contribuie la variaţia nivelelor serice ale colesterolului şi sunt legate de prezenţa particulelor mici de LDL. Polimorfismul mutaţiilor genei apoB generează însă variaţii mult mai semnificative ale colesterolului seric, reprezentând factori de risc independenţi pentru cardiopatia ischemica şi obezitate în populaţia generală.

Hiperlipidemia familială mixtă (echivalentă dislipoproteinemiei familiale ereditare de tip Friederickson IIb)

Afecţiunea are o prevalenţă globală de aproximativ 1% şi se caracterizează biochimic prin hipercolesterolemie, hipertrigliceridemie sau prezenţa lor concomitentă, hiperproducţie de apoB100 şi prezenţă în exces a particulelor de LDL de dimensiuni mici, înalt aterogen, cu susceptibilitate crescută la oxidare. Anumiţi subiecţi pot dezvolta hiperapobetalipoproteinemie, forma frusta a bolii, caracterizată de prezenţa unor nivele ridicate ale apoB100 si LDL, însa fără creşterea globală a lipidelor serice.
Modul de transmitere al hiperlipidemiei familiale mixte nu este încă bine cunoscut, dar s-a descris un mod de transmitere autosomal co-dominant cu penetranţa redusă. Gena apoB nu este defectivă. Studiile de linkare sugerează defecte ale genei pentru apoCIII (inhibitor al lipoprotein lipazei) ca origine a hiperlipidemiei în anumite familii prezentind agregarea afecţiunii.

Defecte ale lipoproteinei A (LpA)

Defectele lp (a) sunt determinate de existenţa unui polimorfism comun al dimensiunilor genei care sintetizează lipoproteina.

Concentraţii serice ale LpA ce depăşesc 0.3 g/l, întîânite la 1/5 indivizi în populaţia generală, se asociază cu risc crescut de boala coronariană şi infarct miocardic. LpA este alcătuită din LDL asociat cu proteina apo(a) linkată cu apoB100 printr-o legatură disulfidică. Apo(a) este legată de plasminogen care este eliberat de activatorul plasmatic al plasminogenului din precursorul său. Molecula apo(a) este alcatuită dintr-un numar variabil de repetiţii ale domeniului IV, amino-terminal, ale plasminogenului (regiune cu punţi bisulfidice în forma de "placintă daneza"), precum şi din domeniile V şi proteazic din plasminogen (plasminogen-like).
Genele pentru apo(a) şi cea pentru plasminogen sunt localizate pe cromozomul 6q26-q27. Este evident că în gena pentru apo(a) domeniul IV plasminogen-like se repetă şi numărul de repetiţii prezintă variaţii de la individ la individ. Polimorfismul alelic al genei apo(a), strâns corelat cu dimensiunile genei (280-830kDa),

Scanned with OKEN Scanner

este invers proporţional cu concentraţia plasmatică a Lp(a) - indivizii cu gene de dimensiuni mici având nivele plasmatice ridicate de Lp(a), deci un risc crescut de boală coronariană. Acest polimorfism al dimensiunilor genei este responsabil de mai mult de 40% din variabilitatea apo(a).
Trebuie menţionat că, concentraţia Lp(a) este mai mare la indivizi cu hipercolesterolemie familială LDL-receptor defectivă decât la cei cu defect de apoB100.

Defecte ale revers-transportului colesterolului

Au fost descrise defecte rare ale genei pentru apoA1 (CRS 11q23-24) care pot interfera activitatea LCAT şi producţia sau metabolismul HDL colesterolului având ca rezultat prezenţa de niveluri scăzute de HDL (heterozigoţii au jumate din valoarea normală a HDL) ceea ce se asociază cu risc crescut de boala coronariană, afectare corneană şi ateroscleroză prematură.
Defecte ale genelor pentru apoCII şi lipoproteinlipază conduc la defecte ale procesării lipoproteinelor, cu niveluri serice joase de HDL-colesterol, determinate de insuficienta transformare a produşilor lipolizei trigliceridelor în HDL.
Nivelurile serice ale HDL pot fi influenţate şi de o serie de anomalii ce interesează enzima LCAT (CRS 16p22), triglicerid–lipaza hepatică (CRS 13q21-q23) şi enzima CEPT (CRS 16q13), ca urmare a formării defective a esterilor de colesterol, hidrolizei şi transportului.
Reamintim că boala Tangier este o entitate rară, cu defect genetic necunoscut, ce asociază un clearance rapid al HDL cu niveluri serice joase de HDL, probabil datorate insuficientei preluări şi retroendocitoze a HDL.
Bolile HDL nu pot însă explica variaţia genetică comună a concentraţiei HDL în populaţie.

Diabetul zaharat

Cu o prevalenţă globală a ambelor forme (I si II, insulin-dependentă şi independentă, respectiv) de 5% în populaţia generală, diabetul zaharat (DZ) este rezultatul interacţiunii între predispoziţia poligenică şi factorii de mediu. Dacă în tipul I deficitul absolut de insulină este datorat distrugerii progresive a celulelor beta secretante de insulină din insulele Langerhans prin mecanism imunologic, in tipul II, de severitate mai mica, dar prezentând o aceeaşi rată a complicaţiilor cronice, insulele Langerhans sunt intacte şi funcţionale. La aceşti pacienţi apare fie scăderea relativă a producţiei de insulină, fie incapacitatea utilizării hormonului, care prezinta, paradoxal. concentraţii ridicate.

Scanned with OKEN Scanner

Diabetul zaharat tip I

Locusul pentru HLA

Acesta boală autoimună prezintă defecte semnificative ale genelor codante pentru complexul major de histocompatibilitate (MHC), riscul relativ la gemenii cu HLA identic fiind de 15%, faţa de 1% la cei cu HLA diferit. Sunt considerate predispozante pentru DZ tip I alelele MHC de clasa II HLA-DQA1, DQB1 şi DRB1 de pe cromosomul 6 (6p21). Dacă în poziţia 57 a regiunii DQB, asparagina care se găseşte în lanţul beta este înlocuită cu un alt reziduu aminoacidic, se pierde sarcina negativă a locusului şi astfel devine imposibilă formarea legăturii electrostatice între acesta şi reziduul argininic din poziţia 79 a lanţului alfa a regiunii DQB, aflată în apropiere. Devine astfel imposibil accesul receptorului limfocitului T la poziţia beta 57, cu declanşarea fenomenelor de autoimunitate.

Gena pentru insulină şi alţi loci

In DZ tip I sunt implicate defecte ale MHC de clasă II, precum şi influenţa aşa-numitei "amprentări maternale", cu hipermetilarea peptidului C din proinsulină.

Deşi studiile epidemiologice au sugerat o implicare a genei insulinei în patogeneza DZ tip I, linkarea a fost infirmată de studiile genetice, ca şi în cazul macrosomiei neonatale sau a tumorii Wilms, fiind însă implicate intervenţia aşa numitei "amprentări maternale". Transmiterea preferenţială a anumitor alele de pe locusul insulinic IGF II (crs 11, 11p15) de la mamele HLA-DR4+ la descendenţii HLA-DR4+, concomitent cu diminuarea expresiei alelei paternale provoacă hipermetilarea peptidului C din proinsulina descendenţilor, ceea ce ar determina predispoziţie pentru DZ tip I.

Rezumând, patogenia DZ tip I include distrugerea autoimună a celulelor insulare, sinteza de autoanticorpi împotriva componentelor celulei beta, defecte ale limfocitului T precum şi prezenţa genelor de susceptibilitate MHC. Au fost de asemenea demonstrate anormalităţi ale mai multor loci minori de pe cromosomii 1, 4 si 17. A fost identificat un defect al receptorului pentru interleukina 1, cu disfuncţii ale macrofagelor si scăderea rezistenţei la infecăiile bacteriene şi parazitare, considerată a reprezenta o componentă etiologică a DZ tip I.

Diabetul zaharat tip II

Studiile epidemiologice şi genetice s-au focalizat asupra gemenilor cu HLA identic demonstrând că susceptibilitatea genetic mostenită joacă un rol mai important în tipul II decât în tipul I de DZ, deşi nu au fost izolate încă genele implicate.

Scanned with OKEN Scanner

Gene candidate la asocierea cu DZ tip II

Au fost găsite corelaţii pozitive cu anumite alele HLA la indienii americani, în Africa de Sud şi în Finlanda. Au fost implicate alterările transmisiei genetice ale următoarelor molecule: factorul Rhesus (crs1p36-34), haptoglobina (crs16q22), receptorul pentru insulină (cres19p13), apo A1 si apo B, transportatorii facultativi ai glucozei (GLUT) (crs1p33). Aceste defecte au penetranţă incompletă şi fie sunt linkate la distanţă cu genele de susceptibilitate primară, fie modifică expresia fenotipului diabetic.

In DZ tip II apar anomalii ale factorului Rhesus, haptoglobinei, receptorului pentru insulină, apoproteinelor şi moleculelor GLUT.

Maturity-onset diabetes of the young (MODY) este o forma de DZ autosomal dominantă, cu penetranţă în mai multe generaţii succesive şi a cărei prevalenţă variază între 0,2% în populaţia generală şi 18% în anumite populaţii predispuse. In ciuda heterogenităţii genetice evidente a fost clar demonstrat linkajul strâns cu gena glucokinazei, un mare numar de mutaţii ale acestei molecule fiind ulterior evidenţiate.

Insulina şi anormalităţile genei receptorului pentru insulină

Aceste mutaţii au frecvenţă scazută, nereprezentând factori de risc independenţi pentru DZ.

Mai multe sindroame cu rezistenţă extremă la insulină precum lepreshaunismul, sindromul Rapson Mendenhall, lipodistrofia congenitală cu acanthosis nigricans şi rezistenţă severă la insulină tip A sunt determinate de mutaţiile receptorului de insulină, fenotipul fiind variabil funcţie de anormalitatea respectivă. In general, mutaţiile porţiunii extracelulare ale receptorului insulinic se transmit în mod recesiv, iar cele ce afecteaza domeniul intracelular tirozinkinazic se transmit în mod dominant. In cazul din urma, alela defectivă impiedică funcţionarea alelei normale.

TESTE

<u>Întrebări tip complement simplu</u>

1. Toate cele de mai jos privitoare la atopie sunt adevărate, cu EXCEPŢIA:
   A. Manifestările atopice pot fi observate prin teste de provocare cutanate
   B. Atopia este o stare de hiperreactivitate alergică la antigenele proteice
   C. Eczema este o manifestare a atopiei
   D. Febra de fân este o manifestare a atopiei
   E. Toate formele de astm bronşic sunt manifestări ale atopiei

Scanned with OKEN Scanner

2. Toate cele de mai jos privitoare la fibroza chistică sunt adevărate, cu EXCEPȚIA:
   A. Este cea mai frecventă boala autozomal recesivă letală din populația caucaziană
   B. Patogeneza bolii include un defect primar al secreției de cloruri din glandele epiteliale
   C. Este caracteristică acestei afecțiuni secreția și acumularea unui mucus anormal de fluid
   D. Copiii bolnavi de sex masculin sunt sterili
   E. Decesul survine în decadele 2-3, fiind cauzat de afectarea respiratorie progresivă și ireversibilă

3. Toate cele de mai jos privitoare la HTA esențială sunt adevărate, cu EXCEPȚIA:
   A. Prezintă o prevalență de 20-30% în populația generală
   B. Reprezintă un factor de risc independent pentru ateroscleroză
   C. Are determinare monogenică
   D. In HTA esențială apare o producție crescută de hormoni corticosteroizi
   E. In HTA esențială apare supraexpresia genei enzimei de conversie a angiotensinei

4. Toate cele de mai jos privitoare la boala Alzheimer sunt adevărate, cu EXCEPȚIA:
   A. Este caracterizată prin prezența la nivelul creierului de plăci senile și benzi neuro-fibrilare
   B. Anumite forme cu debut precoce prezintă transmitere dominantă
   C. Subiecții cu sindrom Down prezintă leziuni de tip boală Alzheimer în decadele 5 și 6 de viață
   D. Benzile neuro-fibrilare sunt filamente drepte de 100 nm

5. Toate cele de mai jos privitoare la boala Kreutzfeldt-Jacob sunt adevărate, cu EXCEPȚIA:
   A Boala Kreutzfeldt-Jacob provoacă o degenerare rapid progresivă a cortexului
   B. Este strâns înrudită cu "boala vacii nebune" (encefalopatia bovină spongiformă)
   C. I-a fost descris un model de transmitere gonozomal recesiv
   D I-a fost descris un model de transmitere prin prioni

Scanned with OKEN Scanner

6. Toate cele de mai jos privitoare la plasmalemăsunt adevărate, cu EXCEPȚIA:
   A. Plasmalema reprezinta granița dintre spațiile intracelular și extracelular
   B. Ea este traversată de moleculele transportate prin pompe sau canale
   C. Membrana plasmatică interacționează cu celulele adiacente
   D. Membrana plamsatică prezintă sarcină electrică
   E. Membrana plasmatică nu conține receptori pentru moleculele semnal hidrofilice

7. Toate cele de mai jos privitoare la compartimenetele intracitoplasmatice sunt adevărate, cu EXCEPȚIA:

   A. In citoplasmă se gasesc o serie de compartimente legate de membrană
   B. Aceste compartimente nu sunt interconectate
   C. Un astfel de compartiment este reticulul enoplasmic
   D. Un astfel de compartiment este și sistemul Golgi
   E. Astfel de compartimente sunt și lizozomii

<u>Întrebări tip complement grupat</u>

La următoarele întrebări răspundeți după modelul de mai jos:
   A. Dacă afirmațiile 1, 2 și 3 sunt corecte
   B. Dacă afirmațiile 1 și 3 sunt corecte
   C. Dacă afirmațiile 2 și 4 sunt corecte
   D. Dacă numai afirmația 4 este corectă
   E. Dacă toate afirmațiile sunt corecte sau nici o afirmație nu este corectă

8. Următoarele sunt adevărate asupra diabetului zaharat:
   1. Prezintă o prevalență globală a ambelor forme de 5% în populația generală
   2 Este rezultatul interacțiunii între predispoziția poligenică și factorii de mediu
   3 In tipul I deficitul absolut de insulină este datorat distrugerii progresive a celulelor beta
   4. In tipul II, insulele Langerhans devin brusc nefuncționale
   5. In tipul II apare scăderea absolută a producției de insulină

Scanned with OKEN Scanner

9. Toate cele de mai jos privitoare la lizozomi sunt adevărate, cu EXCEPȚIA:
   1. Lizomii sunt delimitați de o singură membrană
   2. Lizozomii conțin variate enzime hidrolitice
   3. Enzimele sunt incluse în vezicule la nivelul aparatului Glogi;
   4. Enzimele sunt direcționate spre aparatul Golgi prin marcarea cu glucoză
   5. Majoritatea enzimelor lizozomale sunt active la un pH acid

Întrebări tip cauză-efect

La întrebările cu DEOARECE răspundeți după următorul model:

A. Dacă ambele afirmații sunt adevărate și între ele există o relație cauză-efect
B. Dacă ambele afirmații sunt adevărate, dar între ele nu există relație cauză-efect
C. Dacă prima afirmație este adevărată, iar a doua este falsă
D. Dacă prima afirmație este falsă, iar a doua este adevărată
E. Dacă ambele afirmații sunt false

10. Diagnosticul de fibroză chistică poate fi stabilit antenatal DEOARECE se poate demonstra scăderea activității alfa-1-antitripsinei serice la făt ambele adevărate cu legătură

11. Ateroscleroza este localizată predominant la nivelul arterelor de calibru mare și mijlociu DEOARECE evoluează lent pentru o lunga perioada de timp ambele adevărate fără legătură

12. In distrofia musculara Duchenne – Becker o proteină musculară – distrofina – existentă în mușchiul scheletic, miocard și creier, prezintă o deficiență functională marcată DEOARECE această boală posedă un mod de transmitere gonosomal recesiv ambele adevărate fără legătură

13. Defectele moleculare din sindromul Marfan includ anormalități ale fibrilarinei DEOARECE fibrilarina este o proteină cu greutate moleculară de 350 KDa, componentă a microfibrilelor extracelulare ambele adevărate fără legătură

14. Psihoza maniaco-depresivă se poate asocia cu daltonismul DEOARECE ea prezintă o prevalență globală de 5% ambele adevărate fără legătură

Scanned with OKEN Scanner

15. Boala Huntington este o afecţiune cu transmitere autosomal dominantă DEOARECE se pot întilni şi cazuri sporadice, fără istoric familial ambele adevărate fără legătură

16. Nucleul este un compartiment singular al celulei la nivelul căruia sunt depozitate informaţiile celulare DEOARECE controlul se realizează prin interacţiunea dintre nucleu şi citoplasmă, niciunul nefiind autonom ambele adevărate fără legătură

17. Soliditatea mecanică a celulei este determinată de prezenţa microfilamentelor citoscheletale DEOARECE microfilamentele şi microtubulii sunt elemente structurale şi motrice ambele adevărate cu legătură

18. Mişcările ce determină modificarea formei celulare implică participarea microfilamentelor şi, în unele cazuri, a miozinei DEOARECE mişcarea celulară este importantă în morfogeneză şi neoangiogeneză ambele adevărate fără legătură

19. Endocitoza reprezinta procesul prin care se permite penetrarea în celula a unor substanţe macromoleculare specifice DEOARECE prin acest proces o substanţă specifică se leagă la receptorii de suprafaţă celulari, care sunt apoi internalizaţi ambele adevărate cu legătură

20. Mitocondria este un organit semi-autonom DEOARECE se poate dezvolta din mitocondriile preexistente, dar prezintă propriul ADN şi ribozomi ambele adevărate cu legătură

Scanned with OKEN Scanner

Capitolul 6.

FIZIOPATOLOGIA MALIGNIZĂRII

CREŞTEREA CELULARĂ NORMALĂ

În timpul dezvoltării, celulele organismului normal sunt sub un control foarte strict. Astfel, în timpul embriogenezei, celulele se diferenţiază, proliferează, migrează şi mor într- o aranjare spaţială şi o sincronizare temporară corecte, cu scopul formării unui organism adult cu o structură şi o funcţie optime.

Celulele unui organism adult se clasifică în trei categorii, pe baza capacităţii lor proliferative. O parte din celule, numite mitotice sau nonterminal diferenţiate (fibroblaste, celulele epiteliului intestinal) au mai multe cicluri de proliferare în decursul vieţii, cu scopul de a înlocui celulele lezate şi îndepărtate (printr- o cale de moarte, apoptoză sau necroză). După un număr relativ fix de diviziuni, aceste celule îşi termină potenţialul proliferativ prin oprirea lor în faza G_1 a ciclului celular, printr- un proces numit senescenţă replicativă. Alte celule, numite postmitotice sau terminal diferenţiate nu prezintă mitoze în perioada vieţii adulte. Din această categorie fac parte neuronii şi celulele musculare scheletice şi cardiace. Neuronii din sistemul nervos central (nu şi cei din sistemul nervos periferic) nu proliferează; astfel, neuronii distruşi sunt înlocuiţi de către celule gliale. Muşchii scheletici au o capacitate regenerativă limitată, pe baza celulelor satelite fibrelor musculare. Acelaşi comportament îl prezintă şi celulele musculare cardiace, leziunile miocardice fiind înlocuite de ţesut fibros. Celulele stabile sunt oprite în faza G_0 a ciclului celular. Ele pot fi stimulate, de către factori de creştere specifici, să intre în faza G_1 şi să parcurgă mai multe cicluri de diviziune, atunci când devine necesară regenerarea structurală a organului din care fac parte (de exemplu, regenerarea hepatică după hepatectomie).

Celulele organismului sunt mitotice, postmitotice sau stabile. Celulele normale au capacitatea de a-şi controla comportamentul proliferativ.

Ocazional, celulele pierd controlul asupra proliferării, cu apariţia secundară a două tipuri de mase tumorale: tumori benigne şi maligne.

Celulele normale din perioada adultă au posibilitatea să decidă asupra comportamentului lor, astfel încât ele se pot comuta spre diviziune, diferenţiere sau apoptoză. Cooperarea intercelulară, peptidele extracelulare (factorii de creştere polipeptidici) şi statusul nutritiv pot influienţa toate aceste evenimente intracelulare. Ele integrează celulele în orchestra structurală şi funcţională a ţesutului respectiv

Scanned with OKEN Scanner

1. CĂI DE TRANSMITERE A SEMNALULUI DE CREŞTERE

Destinaţia finală a căilor de transmitere a semnalelor de creştere celulară este nucleul. Celulele eucariote prezintă un nivel foarte înalt de organizare şi de compartimentare funcţională, materialul genetic al celulei fiind protejat de mediul extern celular de bariere fizice, cum sunt membrana plasmatică şi cea nucleară. Preţul plătit de o celulă eucariotă pentru această protecţie este elaborarea unei reţele de comunicări biochimice, care să facă posibilă informarea genică asupra modificărilor din mediul extern, astfel încât acestea să poată orchestra un comportament celular adecvat.

Comportamentul celulelor este dependent de factori extracelulari, receptori membranari şi de căi de transducţie a semnalului la nivelul nucleului. Astfel, semnalele extracelulare se traduc în evenimente transcripţionale specifice care modifică activitatea celulară

Semnalele din mediu, sub forma citokinelor, hormonilor sau factorilor de creştere, se pot cupla cu receptori membranari sau nucleari.

Receptorii membranari traversează membrana plasmatică, transmiţând semnalul de la nivelul domeniului extracelular la cel intracelular; consecinţa biochimică a activarii domeniului intracitoplasmatic este de obicei intensificarea unei activităţi enzimatice (de exemplu, a proteinkinazelor) sau modificarea afinităţii pentru nucleotide (de exemplu, creşterea capacităţii de legare a GTP). Transmiterea semnalului de creştere se realizează prin două căi: pe de o parte prin formarea, prin legături proteină- proteină, a unor complexe multiproteice de molecule semnal şi pe de altă parte prin generarea de mesageri secunzi.

Activarea receptorilor nucleari este precedată de interacţiunea semnalului extracelular cu proteine ligand intracitoplasmatice; complexul este apoi translocat la nivel nuclear.

Scopul final a acestor căi de transducţie a semnalului este acela de a modifica evenimente transcripţionale specifice care să schimbe comportamentul celular. Cei mai importanţi mediatori mitogenici care sunt implicaţi în transmiterea fluxului de informaţii de la membrana plasmatică în nucleu sunt:

- familia de proteine care leagă GTP: proteinele G şi superfamilia de proteine Ras
- interacţiunile proteină- proteină
- protein kinazele şi fosfatazele
- mesagerii secunzi
- receptorii nucleari

Familia de proteine ce leagă GTP (GTP - binding proteins, GBP)

Aceste proteine au rol de comutatori moleculari, autoactivându-se prin legarea de GTP şi inactivându-se prin scindarea GTP în GDP datorită unei proprietăţi GTP-azice

Scanned with OKEN Scanner

intrinseci. În acest fel, ele reglează o multitudine de procese fiziologice.

Există două clase de GBP:

- proteinele G, care sunt proteine trimerice, compuse din subunităţile α, β şi γ;
- membrii superfamiliei de proteine Ras, care sunt proteine monomerice, de 20- 25 kD.

Ele au o localizare membranară, proteinele G fiind localizate pe membrana plasmatică şi proteinele Ras la nivelul unor situsuri membranare diverse ca membrana plasmatică sau nucleară. Această localizare specific membranară este dependentă de modificările postranslaţionale, care transformă precursorii lor în proteine mature ce intervin în transducţia semnalului mitogenic şi reglarea ciclului celular.

Proteinele G şi Ras sunt stimuli mitogenici care se autoactivează prin legarea de GTP. Proteinele G activează cascada kinazei MAP. Proteinele Ras transmit semnalele mitogenice iniţiate de factori de creştere cu receptori tirozin kinazici. Aceste căi sunt activate tranzitor în celulele normale.

Proteinele G au fost considerate comutatori pentru receptori hormonali şi reglatori ai sistemului de mesageri secunzi şi ai ciclului celular. Activarea receptorilor legaţi de proteinele G conduce la disocierea subunităţii α de subunităţile β şi γ. În cadrul semnalizării mitogenice, dimerul βγ activează cascada kinazei MAP(mitogen activating protein), prin intermediul unei căi dependente de proteinkinaza C. Au fost decoperite, în cancere din sistemul endocrin, forme mutante ale subunităţii α, cu activitate GTP- azică deficitară şi cu potenţial de a rămâne persistent într- o formă activă.

Superfamilia de proteine Ras reglează mai multe procese fiziologice: semnalul mitogenic (Ras), organizarea citoscheletului celular (Rho şi Rac), diverse funcţii nucleare (Ran) şi transportul nuclear de proteine (Rab). Au fost descrise trei alele *ras:* Ha, Ki şi N- *ras.* Produşii lor mediază activarea unor căi stimulate de semnale ca factori de creştere sau agenţi care leagă receptorii de tip serpentine şi integrine. Integrinele sunt receptori transmembranari care leagă matricea extracelulară la actina din citoscheletul celular, la nivelul unor situsuri numite complexe de adeziune focală. Legarea ligandului la aceşti receptori determină activarea unor kinaze (focal adhesion kinase- FAK) care activează calea Ras.

Ciclul Ras este iniţiat de liganzi ai receptorilor tirozinkinazici. El presupune autocomutarea Ras din forma activă spre cea inactivă; astfel activarea celulei este limitată.

Cele mai multe semnale mitogenice care sunt activate prin calea Ras sunt iniţiate de factori de creştere care au receptori de tip tirozinkinazic (platelet derived growth factor- PDGF, fibroblast growth factor- FGF, epidermal growth factor- EGF). Legarea ligandului determină dimerizarea receptorului şi autofosforilarea domeniului intracitoplasmatic la nivelul tirozinei. Moleculele adaptor (de tip SH2 şi SH3) fac legătura dintre receptorul fosforilat şi o altă proteină asociată căii Ras numită SOS. Gena *SOS* codifică un factor care facilitează eliberarea GDP de pe Ras (deci este un *nucleotide exchange*

Scanned with OKEN Scanner

factor protein). Ras poate astfel lega imediat GTP, devenind activă.

După activarea Ras, intervin mai multe molecule care reprezintă de fapt trepte de activare intermediară în calea de transducţie a semnalului, numite efectorii căii Ras. Cei mai mulţi au activitate kinazică şi sunt implicaţi în sinteza de mesageri secunzi şi în activarea unei proteine implicate în inactivarea Ras prin activarea proprietăţii GTP-azice intrinseci şi scindarea GTP (GTP- ase activating protein ; GAP).

Toate aceste molecule participă la *ciclul Ras.* Ras- GTP este biologic activă şi aptă să trimită mesaje mitogenice la celulă. Toate proteinele Ras normale cât şi proteinele G au capacitatea intrinsecă de a liza GTP în GDP; scindarea RAS este facilitată de GAP. Ras- GDP este inactivă biologic.

Aproape toate proliferările maligne celulare se însoţesc de mutaţii la nivelul genei care codifică GAP, astfel încât Ras rămâne constitutiv într-o formă activă.

Interacţiunile proteină-proteină

Interacţiunile dintre proteine sunt etape importante ale căii de semnalizare şi sunt implicate în reglarea unor activităţi enzimatice.

Controlul interacţiunii specifice proteină-proteină este asigurat de către domenii structurale proteice formate din secvenţe specifice de aminoacizi. Cele mai studiate secvenţe sunt SH2, SH3 şi PH .

SH1 este domeniul kinazic. SH2 interacţionează cu reziduuri de fosfotirozină a unor proteine, această interacţiune având trei consecinţe:

- localizarea unor enzime la nivel membranar: legarea fosfolipazei Cγ la reziduurile de tirozină a receptorilor pentru factorii de creştere
- localizarea substratului la enzimă
- reglarea directă a unei activităţi enzimatice

Liganzii pentru SH3 conţin reziduuri de prolină, care adoptă o conformaţie helicoidală în momentul legării. Consecinţele legării de ligand sunt activarea enzimatică şi localizarea intracelulară specifică a unor proteine.

Cele mai multe proteine adaptor conţin domenii multiple SH. Ambele contribuie la asamblarea unor complexe semnal multivalente ca răspuns la activarea receptorilor tirozin-kinazici.

Domeniile PH sunt secvenţe de aminoacizi situate atât la nivelul proteinelor citoscheletului membranar cât şi în calea de semnalizare. Funcţiile biologice ale legării specifice la PH sunt mai puţin bine cunoscute; aceste legături par a fi implicate în legarea proteine-lipide.

Scanned with OKEN Scanner

Proteinkinazele citoplasmatice şi fosfatazele

Creşterea celulară, metabolismul şi transducţia semnalului sunt dependente de balanţa dintre fosforilarea şi defosforilarea proteinelor, respectiv dintre activitatea proteinkinazelor şi a fosfatazelor. În momentul activării, ele adoptă o configuraţie bilobată: zona profundă este zona de legare cu ATP iar zona superficială este zona de legare cu proteina.

MAP kinazele

În celulele eukariote există trei module de transducţie a semnalului pe calea MAP kinazelor. Toate sunt responsabile de traducerea semnalelor intracelulare în modificări ale trascripţiei genice:

Acitivitatea MAP kinalelor este specific asociată cu proliferarea celulară. Ele activează transcripţia genelor precoce şi controlează răspunsul celular la agresiune. Activitatea lor este reglată de fosfataze, care le limitează acţiunea.

- o MAP kinază care determină transcripţia unor gene expresate în fazele precoce ale ciclului celular, numite *immediate early genes* (de exemplu gena *c- fos).* Activarea acestei cascade este tranzitorie, ceea ce sugerează existenţa unor mecanisme de reglare cum sunt căile de feed- back negativ şi fosfatazele. Ca mecanisme de feed- back negativ sunt citate fosforilarea factorului de schimb nucleotidic SOS ce inhibă Ras, precum şi reducerea activităţii catalitice a Raf prin fosforilarea ei sub acţiunea proteinkinazei A, ca răspuns la nivele mari de AMPc. Deasemenea, defosforilarea componentelor acestei cascade sub acţiunea fosfatazelor este şi ea o cale de inhibare a acestei cascade MAP kinazice.
- ***stress-activated protein kinase,*** care este activată de mai mulţi agenţi stresori printre care expunerea la radiaţii ultraviolete sau căldura. Substratul efector este factorul de transcripţie Jun.
- calea p38, care este activată în cursul reacţiei inflamatorii în monocite.

Există o specificitate celulară în ceea ce priveşte expresia diferitelor izoenzime a fiecărui component ale acestor căi.

Mesagerii secunzi

În calea de transmitere a semnalului de creştere, sursa de mesageri secunzi este reprezentată de lipidele membranare. Ele asigură IP_3, DAG, acidul arahidonic şi ceramida. Aceştia sunt mesageri secunzi care favorizează atât o cale proliferativă dar şi una antiproliferativă de moarte prin apoptoză.

Înafară de transducţia semnalului mediată de activarea căii Ras, legarea unor factori de creştere la receptorii specifici generează o multitudine de molecule solubile de mesageri secunzi. Aceste căi sunt iniţiate de către domeniul intracelular al receptorului, care va determina modificări biochimice la nivelul lipidelor membranare, cunoscute de mai mult timp ca având atât rol structural cât şi rol în semnalizarea celulară.
Dintre fosfolipidele membranare care sunt şi surse de mesageri secunzi, cele mai cunoscute sunt: fosfatidilinozitol(4,5) difosfat (PIP_2), fosfatidilcolina şi sfingolipidele.
PIP_2 este transformat în diacilglicerol (DAG) şi inositol (1,4,5)trifosfat (IP_3)de către două enzime: fosfolipaza C- γ (PLC- γ) în cazul receptorilor tirozinkinazici şi fosfolipaza C- β (PLC-β) în cazul receptorilor legaţi de proteinele G.

Scanned with OKEN Scanner

IP_3 leagă receptorul ryanodine- like de pe membrana reticolului endoplasmic neted, cu structură proteică transmembranară de canal calcic, a cărui activare se soldează cu creşterea Ca citosolic. Ionul calcic activează mai multe enzime Ca- dependente: fosfolipaze, adenilciclaza, proteinkinaza C, nitricoxid sintetaza (NOS) şi kinazele dependente de calmodulină.

DAG activează proteinkinaza C (PKC), familie enzimatică care cuprinde 12 membri împărţiţi în 3 clase în funcţie de efectul stimulator al Ca şi al DAG asupra activităţii kinazice: PKC *clasice* sunt activate atât de Ca cât şi de DAG, PKC *noi* sunt activate de DAG iar PKC *atipice* nu sunt activate de nici una din substanţe. Relaţia dintre nivelul PKC şi agresivitatea cancerului este controversată: o mare parte din cancere au nivele mari de PKC. Deasemenea, se cunoaşte faptul că, în modele experimentale, PKC este principalul receptor pentru esterii de forbol, consideraţi principalii promotori ai cancerogenezei.

Fosfatidilcolina furnizează două tipuri de molecule: acid arahidonic, prin hidroliza sa de către fosfolipaza A, şi DAG, prin hidroliza sa cu fosfolipaza C. Primul compus este o sursă importantă de eicosanoizi, toţi foarte importanţi pentru transducţia semnalelor de creştere.

Sfingomielinaza este activată de către TNF- α şi generează ceramida prin hidroliza sfingomielinei. Ceramida iniţiază o cale antiproliferativă sau o cale apoptotică în unele celule.

Superfamilia receptorilor nucleari

Receptorii nucleari fac direct legătura dintre semnalele extracelulare şi transcripţia genică. Se cunosc în prezent mai mulţi de 40 de membri ai acestei familii. Toţi aceşti receptori au cel puţin două domenii funcţionale:

- un domeniu central care leagă promotorul genei ce trebuie transcrisă (DBD, DNA- binding domain)
- un fragment C- terminal de legare cu ligandul

Receptorii nuleari reprezintă ultima etapă a căii de transducţie a semnalului de creştere spre nucleu. De aceea, ei pot reprezenta una din ţintele mecanismelor moleculare oncogenice.

Cei mai mulţi receptori sunt sechestraţi în citoplasmă prin ataşarea de proteine; legarea cu ligandul determină dimerizarea receptorului şi modificări structurale care permit translocarea sa nucleară

Există mai multe clase structurale de receptori nucleari:

- receptorii steroizi, pentru estrogeni, androgeni, progesteron şi glucocorticoizi
- receptorii orfani, pentru care nu s-a descoperit încă ligandul specific

Scanned with OKEN Scanner

- receptorul retinoid X (RXR), a fost primul receptor orfan pentru care s-a descoperit ligandul specific-acidul *cis* retinoic.

Una din scopurile oncologiei moderne este tratamentul cu medicamente care să interfere cu căile de transducţie a semnalului. Un exemplu este tratamentul leucemiei acute promielocitare cu acid transretinoic. Mecanismul molecular al acestui tip de leucemic este fuziunea receptorului pentru acidul *trans* retinoic cu un alt produs proteic, cu formarea unui produs de fuziune, care direcţionează receptorul spre situsuri nucleare aberante. Legarea de acidul transretinoic determină reorganizarea normală a receptorului.

2. FACTORII DE CREŞTERE

Proliferarea celulară normală şi patologică este sub controlul unor polipeptide care servesc ca mesageri intercelulari.

Ei acţionează asupra creşterii celulare prin semnale endocrine, paracrine sau autocrine. Stimularea paracrină presupune un efect de stimulare a creşterii a unui polipeptid asupra unei celule din imediata vecinătate şi este mai frecvent utilizată la nivelul ţesutului conjunctiv. Multe celule au receptori membranari sau intracitoplasmatici pentru factori de creştere endogeni sintetizaţi de ea însăşi; aceasta este stimularea autocrină şi este frecvent utilizată de celule în hiperplazia compensatorie.

Mecanismul de acţiune a permis clasificarea factorilor de creştere în factori de competenţă şi factori de progresie. Factorii de competenţă nu sunt implicaţi în sinteza de ADN dar obligă celula să părăsească gaza G_0 (quiescence) a ciclului celular pentru a intra în faza G_1 şi să depăşească punctul de restricţie G_1 -S. Factorii de progresie stimulează sinteza de ADN în acele celule care sunt orientate spre faza S, deci după ce au depăşit punctul de restricţie G_1- S.

Cei mai mulţi factori de creştere acţionează pe receptori de tip tirozinkinazic Fosforilarea receptorilor este urmată de cooperarea lor cu proteine semnal, care transmit informaţiile la nivel nuclear, via proteine SH. Mecanismul de acţiune autocrin reprezintă baza explicării autonomiei celulelor canceroase.

Sinteza lor este iniţiată prin activarea transcripţiei genice. Ei acţionează pe receptori specifici situaţi pe membranele plasmatică şi nucleară sau pe receptori intracitoplasmatici. Cei mai mulţi receptori prezintă o activitate tirozin kinazică intrinsecă, situată la nivelul domeniului intracitoplasmatic, ce este activată după legarea cu ligandul. Fosforilarea kinazei este indusă de modificările conformaţionale ale domeniului extracelular şi de dimerizarea receptorului. Kinaza activată va determina fosforilarea reziduului de tirozină a receptorului. Alţi receptori transmembranari nu prezintă activitate kinazică intrinsecă. După activarea lor prin legarea ligandului, ei

Scanned with OKEN Scanner

sechestrază proteinkinaze la nivelul membranei plasmatice. Acestea vor iniția o cascadă de fosforilări proteice.
Ambele căi vor avea ca efect final traducerea semnalului extracelular în diverse activități celulare: proliferare, locomoție, contractilitate și diferențiere. Transmiterea semnalului de la membrana plasmatică la nucleu este realizată printr- o cascadă de kinaze și fosforilări succesive a unor substrate proteice, numite proteine semnal. Astfel, o dată ce reziduurile de tirozină ale receptorului au fost activate, ele devin situsuri specifice de ancorare ale proteinelor citoplasmatice semnal cu domenii SH* (*domeniile SH au fost studiate inițial la nivelul protein tirozin kinazelor *src* – domenii homologe *src, src-* homology; ulterior, au fost descoperite la nivelul mai multor proteine semnal care nu fac parte din familia *src).* Domeniile SH mediază interacțiunile proteină-proteină și astfel fosforilările succesive ale acestor proteine.

Factorii de creștere și proprietățile lor

Familia factorilor de creștere	Proprietăți
Factorul de creștere epidermal (EGF) și factorul de creștere transformant α (TGF α)	EGF este mitogenic pentru o mare varietate de celule epiteliale și fibroblaste, determină proliferarea hepatocitelor *in vitro* Este distribuit în secrețiile organismului: salivă, urină, suc intestinal TGFα are omologie structurală și funcțională cu EGF Receptorul pentru ambii factori de creștere este numit *c- erb* B1
Factorul de creștere derivat din plachete (PDGF)	Este secretat de trombocitele activate, macrofage activate, celule endoteliale, celule musculare netede și o mare varietate de celule tumorale Este mitogen și chemotactic pentru fibroblaste, celule gliale, mioblaste scheletice, celule musculare netede și monocite Acționează pe două tipuri de receptori α și β, care au activitate proteinkinazică
Factorii de creștere fibroblastici (FGFs): FGF bazic (FGF β) și FGF acidic (FGFα)	FGF α este secretat de către celulele nervoase FGF β este secretat de către macrofagele activate și are o mai largă răspândire Are capacitatea de a induce toate etapele angiogenezei, atât *In vitro* cât și *In vivo*

Scanned with OKEN Scanner

Factorul de creştere transformant β (TGF β)	*In vitro* este un inhibitor a creşterii celulelor epiteliale Efectele pe fibroblaste şi celule musculare netede depinde de doză: în doze mici stimulează sinteza de PDGF (mitogen indirect); în doze mari inhibă expresia membranară a receptorilor PDGF (antimitogen indirect) Favorizează fibrogeneza
Citokine	Cele mai multe dintre citokine au efecte stimulatoare a creşterii IL-1 şi TNF sutn chemotactici şi mitogenici pentru fibroblaste IL-2 stimuleaz proliferarea limfocitelor T

Factorii de creştere reglează creşterea celulelor mezenchimale, epiteliale, endoteliale, nervoase şi hematopoetice. Ei sunt apreciaţi ca fiind printre cele mai potente substanţe biologice, deoarece sunt activi la concentraţii foarte mici, de 10^{-12} moli. Mecanismul de acţiune autocrin al acestor factori constituie baza autonomiei celulelor canceroase. Aceste celule capătă atât proprietatea de a sintetiza excesiv factori de creştere cu rol stimulator dar pierd şi capacitatea de a- şi controla propria creştere, prin incapacitatea de a răspunde la factori de creştere cu acţiune negativă.

3. CICLUL CELULAR

Progresia celulei în ciclul celular este dependentă de depăşirea unor puncte de restricţie $G_1 - S$ şi $G_2 - M$. Controlul ciclului celular este realizat de cicline, cdk, PCNA şi cdk I.

Mecanismele moleculare de control ale ciclului celular sunt înalt organizate şi relativ bine conservate în cursul evoluţiei. Pierderea fidelităţii reproducţiei celulare duce la instabilitate genetică şi este un factor important în dezvoltarea cancerului. Ciclul celular este format din două faze funcţionale şi două faze de pregătire. Fazele funcţionale sunt faza S (faza de replicare a ADN) şi faza M (mitoza sau faza de segregare a seturilor de cromozomi). Celula pregăteşte biochimic faza de sinteză a ADN în faza G_1 şi faza de segregare în faza G_2. Tranziţia dintre faze este controlată de către enzime intracelulare numite *kinaze ciclin- dependente* (cdk_s). Forma activă a acestor cdk se găseşte în complexe moleculare cu alte proteine: *cicline,* PCNA *(proliferating cell nuclear antigen)* şi *inhibitori ai cdk*$_s$. Există mai multe nivele la care poate fi reglată activitatea cdk:

- sinteza lor este dependentă de ciclu celular: ciclinele D şi E în faza G_1, ciclina A în faza S şi G_2 iar ciclina B în G_2 şi M.
- degradarea lor
- CAK: cdk activating kinases (kinaze care activează cdk)
- CdkI: cdk inhibitors (inhibitori de cdk)
- pierderea activităţii kinazice prin fosforilare sau defosforilare

Scanned with OKEN Scanner

Tranziţia G_1 în S

Evenimentele moleculare din faza G1 pregătesc celula pentru sinteza ADN. Faza G_1 este împărţită în G_1 precoce şi faza G_1 tardivă, luîndu- se element de referinţă punctul de restricţie R. Odată ce celula reuşeşte să parcurgă acest punct, ea nu mai are nevoie de factori de creştere pentru continuarea ciclului celular, obişnuit celula începând sinteza de ADN la 3 ore după depăşirea acestui punct de restricţie.

Când stimulul mitogenic recrutează celule din faza de latenţă (quiescence), este stimulată sinteza ciclinelor D, care va forma un complex cu cdk 4 şi 6, complex care este activat de către o moleculă activatoare (CAK). Complexul activat va fosforila proteina Rb în faza G_1 precoce. Ciclina E este sintetizată în G_1 tardiv, va forma un complex cu ckd2 şi va determina fosforilarea pRb în G_1 tardiv. Fosforilarea pRb îi va permite acestei proteine să elibereze factorii de transcripţie sechestraţi de ea (E2F, necesari pentru activarea transcripţiei genelor a căror produs permite depăşirea punctului de restricţie). Deşi nu au o acţiune la fel de eficientă, există proteine înrudite cu pRb, numite p107 şi p130, care au aceleaşi abilităţi de sechestrare a factorilor de transcripţie.

Proteina Rb reglează continuarea ciclului celular prin cooperare cu fatori detranscripţie şi cdk. În formă fosforilată, ea are un efect antiproliferativ.

Există o familie de factori E2F (de la 1 la 5), care devin apţi să lege secvenţe specifice de ADN, activând trancripţia genică pentru DHFR (dehidrofolat reductaza), ADN polimeraza α, timidin kinaza. Aceste enzime sunt esenţiale pentru sinteza ADN.

Un alt nivel de reglare a cdk este reprezentat de cdkI. Există două clase de cdkI:

- prima familie este formată din mai multe proteine, din care face parte şi $p21^{WAF1/CIP1}$ (WAF: wild- type p53- associated factor; CIP- cdk inhibitor protein). Aceşti factori inhibă activitatea kinazică a complexelor formate din ciclinele D, A sau E şi cdk4, 6 sau 2. De exemplu, alterarea ADN creşte nivelul p53, care va activa transcripţia $p21^{WAF1/CIP1}$;acest factor va inhiba activitatea complexului ciclină E/ cdk2, ceea ce va determina oprirea ciclului celular în G1.
- a doua familie este formată $p16^{ink4}$, $p15^{ink4B}$, $p18^{ink4C}$ şi $p19^{ink4D}$. Ei sunt *in*hibitori ai *c*dk4. Efectul inhibitor asupra ciclului celular al TGFβ este exercitat prin stimularea p15.

Cdk I determină oprirea ciclului celular în faza G_1, ca răspuns la alterări ale ADN. Din acest grup de inhibitori face parte p53, care monitorizează astfel stabilitatea genomului.

Faza S

Odată ce celula intră în faza S, ea trebuie să fie capabilă să copie corect peste 3 bilioane de baze în doar câteva ore, sub acţiunea unor enzime numite ADN polimeraze α, δ şi ε. În această fază celula se confruntă cu mai multe dificultăţi. Copierea ADN nu este perfectă, astfel încât la fiecare replicare

Scanned with OKEN Scanner

Numărul de diviziuni este monitorizat de rata de scurtare a telomerelor până la lungimea fragmentului de restricție terminal. Cele mai multe celule canceroase au o telomerază completă care menține lungimea telomerelor.

se produc 1000- 10 000 de mutații, care apoi sunt reparate de mecanisme de reparare a erorilor. Viteza de replicare trebuie să fie foarte mare, de aceea replicarea ADN este inițiată la nivelul mai multor situsuri ale genomului simultan. Cele două lanțuri de ADN nu sunt simetrice, deci este nevoie de elongarea unuia din lanțuri. ADN nu se replică într- o manieră semiconservativă, de aceea vor exista pierderi de material genetic la nivelul capetelor cromozomolor lineari (a telomerelor). Celulele dotate natural cu potențial mitotic nelimitat (celulele hematopoetice) sau cele care capătă acest potențial în mod patologic (calulele canceroase) au o enzimă, numită telomerază, care conservă lungimea lanțului de ADN, permițând o proliferare celulară permanentă. Celulele somatice normale nu au telomerază, astfel încât cromozomii se scurtează progresiv la fiecare diviziune celulară, până la o lungime critică a telomerelor, numită fragment de restricție terminal. În acest moment, diviziunea celulară încetează ireversibil printr- un proces numit senescență celulară.

Tranziția G_2 în M

Acest fenomen este dependent de complexul ciclină B/ ckd2 și de MPF (maturation promoting factor). Complexul ciclină B/cdk2 va fosforila MAP kinaza.

Tranziția M în G_1

Pentru ca replicarea ADN să fie fidelă este necesar ca ea să se desfășoare numai o singură dată. Acest fenomen este dictat de către *licensing factor* care acționează doar în faza S, dar care mai poate pătrunde în nucleu odată cu disoluția membranei din timpul mitozei. E posibil ca în acest moment celula să capete din nou posibilitatea de a sintetiza ADN. Imediat după M, factorul este degradat.

Ciclul celular este influiențat de factori extern (statusul nutritiv, contactul intercelular, peptide extracelulare), deci celula va integra aceste semnale extracelulare în mecanisme adaptative de control ale ciclului celular. Căile de transducție a acestor semnale sunt transmise prin intermediul căilor de semnalizare: factori de creștere- MAP kinaze sau citokine- familia de gene *Jan.*

Ciclul celular în cancerogeneză

O caracteristică patognomonică a fenotipului canceros este dereglarea mecanismului de control a ciclului celular, prin mutații ale genelor care reglează progresia ciclului celular. Este demonstrat experimental că numărul de celule a unui țesut este

Scanned with OKEN Scanner

Dacă se acceptă că malignizarea este o dereglare a proliferării celulare normale şi că ciclul celular este cel care guvernează capacitatea proliferativă celulară, atunci se poate accepta că ţinta mecanismelor oncogene şi a terapiei este reglarea ciclului celular.

dat de diferenţa dintre proliferarea celulară şi moartea celulară. Cele două procese depind de balanţele dintre oncogene/ antioncogene şi genele apoptotice/ antiapoptotice, respectiv. Deci, se poate schematiza că tumorile maligne sunt rezultatul următoarelor procese:

- Creşterea activităţii oncogenelor
- Scăderea inhibiţiei progresiei ciclului celular (pierderea bialelică a antioncogenelor)
- Creşterea semnalelor antiapoptotice (*supraexpresia bcl-2*)
- Scăderea semnalelor proapoptotice (scăderea bax sau mutaţii ale p53)

TULBURĂRI ALE CREŞTERII CELULARE

Cea mai evidentă formă de manifestare a creşterii celulare necontrolate este cancerul. Alte afecţiuni care presupun o proliferare celulară intensă nonmalignă sunt procesele fibroproliferative (fibrozele pulmonare, ciroza hepatică, glomerulonefrita cronică, mielofibroza) sau hiperplaziile compensatoare. O formă mai subtilă de proliferare celulară anormală este ateroscleroza, în care celulele musculare netede vasculare proliferează sub acţiunea stimulatoare a unor factori externi (PDGF) şi a cooperării intercelulare proproliferative, determinând formarea plăcii aterosclerotice.

Alte afecţiuni sunt determinate de un nivel redus al proliferării celulare: de exemplu, anemia din bolile renale cronice este determinată de o proliferare şi o maturare redusă a precursorilor eritrocitari în măduva osoasă hematopoetică, determinată de o sinteză scăzută de eritropoetină renală.

FIZIOPATOLOGIA CANCEROGENEZEI ŞI A PROGRESIEI TUMORALE

Consideraţii generale

Cancerul(tumora sau neoplazia malignă) este un exemplu de proliferare şi creştere celulară anormală.

Cercetările din ultimii ani au adus elemente care, clarificând unele aspecte ale patogeniei cancerului, au relevat atât dificultatea definirii termenului cât şi complexitatea mecanismelor moleculare ce guvernează apariţia lui.

Etimologic, cuvântul reprezintă denumirea latină pentru *crab* (denumire dată de Gallen- medicul împăratului Marc Aurelian).

Din punct de vedere medical, termenul este sinonim cu neoplazie malignă. Neoplazia (din cuvintele greceşti *neo* - nou

Scanned with OKEN Scanner

Celulele canceroase au următoarele caracteristici:
- Imortalitate
- Clonalitate
- Dediferențiere sau anaplazie
- Autonomie
- Metastazare

și *plassein* - a forma) reprezintă o masă tisulară formată prin proliferarea unor celule noi, deloc sau puțin diferentiate și anacronică în raport cu vârsta biologică a organismului. Proliferarea celulei este excesivă și nu respectă legile cineticii diviziunii celulare normale. Cancerul devine astfel o boala a proliferării și diferențierii celulare.

Principalele caracteristici ale fenotipului celular tumoral sunt:

1. *Pierderea controlului proliferării, imortalitatea și clonalitatea*

Celulele canceroase nu prezintă fenomenul de senescență replicativă, adică prezintă un număr nelimitat de diviziuni și deci prezintă atributul de imortale.

Celula devine transformată prin modificarea ADN la nivelul unui situs fragil numit protooncogenă.

2. *Anaplazia*

Celula pierde diferentierea (funcția) normală (dediferențiere), unele secrentând substanțe cu rol de hormon, prin derepresia programului genetic; altele dobândesc un caracter de tip embrionar, discordant cu vârsta biologică a întregului organism. Kupchella (1990) sugerează că substanțele inductoare ale diferențierii ar putea să inhibe proliferarea, ceea ce ar putea reprezenta o șansă pentru terapia anticanceroasă.

3. *Autonomia*

Independența celulei este relativă: celula pierde capacitatea de răspuns la controlul normal al creșterii, dar depinde de statusul sanguin și nutrițional al organismului gazdă. S-a observat că celulele normale cresc în cultură în monostrat datorită procesului numit *inhibiție dependentă de contact a diviziunii celulare;* cultivate în suspensie, celulele normale își opresc proliferarea prin *inhibiția dependentă de densitate a proliferării.* .Spre deosebire de acestea, celulele tumorale pierd contactele intercelulare și cresc în mai multe straturi. S-a observat că celulele canceroase cresc în absența adăugării în mediul de cultură a factorului de creștere specific datorită posibilităților proprii de sinteză și de stimulare autocrină a lor precum și datorită posibilității de șuntare a receptorului pentru factorul de creștere, prin alterarea căilor de semnalizare prin mesageri secunzi.

4. *Metastazarea*

Este procesul de răspândire discontinua a celulelor tumorale în alte organe, cu formare de tumori secundare.

Scanned with OKEN Scanner

Facilitățile metabolice ale celulelor canceroase le permit acestora un avantaj selectiv de proliferare față de celulele normale din jur. Rearanjarea citoscheletului și modificarea legăturilor cu matricea extracelulară favorizează fenomenul de progresie tumorală.

Conversia de la o celulă normală la una canceroasă este însoțită de un complex de modificări structurale și metabolice:

- crește permeabilitatea celulară pentru glucoză precum și intensitatea procesului glicolitic în scopul producerii de energie, țesutul canceros devenind în scurt timp cel mai activ metabolic din tot organismul .
- crește nivelul glicosfingolipidelor *membranare*, ceea ce determină creșterea răspunsului la factorii de creștere și scade posibilitatea celulei canceroase de a fi recunoscută de sistemul imun
- pot secreta activator tisular al plasminogenului care permite degradarea fibronectinei de la nivelul suprafeței membranare; aceasta determină dezorganizarea aranjării spațiale a receptorilor membranari, a citoscheletului și a formei celulei, precum și a ancorării celulei în țesut.
- celulele canceroase se pot divide , spre deosebire de celulele normale, în absența ancorării lor la matricea extracelulară (anchorhage- independence)
- Se presupune că cele mai metastatice tumori sunt cele la care joncțiunile de ancorare la matrice sunt pierdute. Deasemenea, celulele cancerose capătă o formă sferică, indiferent de tipul celular.
- scad joncțiunile *gap*: astfel celulele cancerose pierd legăturile ionice dintre ele și probabil și semnale negative de proliferare(pierd inhibiția de contact a proliferării)

Astfel, neoplazia malignă se caracterizează prin:

- celule slab diferențiate;
- creștere rapidă;
- este neâncapsulată;
- capacitate invazivă locală;
- metastazare la distanță (cu puține excepții).

ETIOLOGIA ȘI PATOGENEZA CANCERELOR. CANCEROGENEZA

80% din cancere pot fi prevenite prin eliminarea factorilor de mediu care favorizează apariția lor.

Studiile epidemiologice au arătat ca neoplaziile maligne au o etiologie multifactorială, ele concluzionând că factorii de mediu sunt o cauză majoră în oncogeneză. Faptul că factorii externi sunt responsabili de 80% din cancere, sugerează posibilitatea de prevenire a lor.

Factori chimici

Sunt cei mai răspândiți agenți cancerigeni.

Scanned with OKEN Scanner

Mecanismul general de acțiune a carcinogenilor chimici pe bazează pe proprietățile lor reactive de a forma legături covalente cu atomi bogați în electroni din ADN, determinând alterarea informației genetice.

Prima observație privind asocierea dintre un factor extern și riscul de cancer aparține lui John Hill, care în 1761 constată o frecvență mai mare a cancerului nazal la cei care prizau tutun. În urmă cu peste 200 de ani, *sir Percival Pott - un chirurg* englez - a asociat cancerul scrotal al hornarilor cu expunerea cronică la funingine și cenușă. Demonstrarea ulterioară a faptului că anumite substanțe din gudron (hidrocarburi policiclice aromatice) posedă proprietăți cancerigene, a devenit unul din argumentele de bază ale conceptului epidemiologic.

Astăzi, multe substanțe sunt considerate cancerigene. La om, relația cea mai directă cauză-efect apare în cazul cancerelor profesionale, care reprezintă 4% din totalul cancerelor înregistrate:

- cancer de sinusuri la tâmplari
- cancer de vezică urinară la cei care sunt expuși la beta-naftil-amină
- cancer pulmonar la muncitorii din minele de uraniu sau la cei expuși la azbest
- angiocarcinoame la cei expuși la clorură de vinil
- osteosarcoame la muncitorii expuși la vopselele din reclamele fluorescente

Stilul de viață a introdus o altă varietate de cancere: frigerea și prăjirea alimentelor (prin hidrocarburile policiclice), consumul de cafea (prin metil-glioxal).

Mecanismul general de acțiune al factorilor chimici se bazează pe capacitățile lor înalt reactive și electrofile, formând legături chimice cu atomi bogați în electroni din acizii nucleici, în special ADN. În urma reacției cu ADN se produc modificări ale genomului celular (mutatii punctiforme, deleții, translocatii).

Substanțele carcinogene se clasifică în:

- substanțe cu acțiune directă, cu proprietatea de a interacționa direct cu ADN; din această categorie fac parte agenții citostatici alkilanți (utilizați în tratamentul diferitelor cancere) care afectează toate celulele cu turn-over rapid (celulele din piele, mucoase, hematopoetice). Astfel, tratamentul citostatic al unor cancere solide poate fi urmat de apariția unui al doilea cancer, care de obicei este o leucemie.
- substanțe cu acțiune indirectă; ele necesită o transformare metabolică hepatică într-un produs final numit "ultimate carcinogen" ce interacționează cu ADN producând un aduct (complex ADN-carcinogen).

Cei mai mulți agenți cancerigeni sunt metabolizați în ficat sub acțiunea mono- oxigenazelor dependente de citocromul P- 450. De aceea potențialul cancerigen a substanței depinde de factori genetici (nivelul genetic- determinat de enzimă) și de factori de

Scanned with OKEN Scanner

mediu (unele substanţe ca fenobarbitalul şi alcoolul au un efect de inducţie enzimatică). Astfel se explică variabilitatea individuală la efectul agenţilor cancerigeni.

Cercetările de laborator au explicat observaţia epidemiologică a asocierii fumatului cu cancerul bronhopulmonar, prin separarea din fumul de ţigară a aproximativ 55 de hidrocarburi aromatice în special B(a)P {Benzo(a) Piren}. Produsul final este epoxidul care are funcţie de radical liber. El este supus acţiunii de scavenger al substanţelor antiradicalice endogene (în special glutationul) sau formează legături covalente cu centrele majore nucleofilice ale ADN:

- poziţia O_6 a guaninei, situs implicat în împerecherea bazelor; aceasta determină erori de cuplare a bazelor în momentul replicării ADN
- poziţia C_8 a guaninei, care determină distorsiuni în orientarea spaţială a catenelor de ADN

Exemple de cancere chimic-induse sunt extrem de numeroase:

- Aminele aromatice provenite din industria coloranţilor şi a cauciucului au fost implicate în cancerul de vezică urinară.
- Nitrozaminele, formate în stomac în condiţii de hipoaciditate, din aminele alimentare şi nitriţii folosiţi pentru conservarea alimentelor.
- Aflatoxina B1 din *aspergillus flavus* (fungi care contaminează cerealele conservate în condiţii de umezeală) care cooperează cu virusul hepatitei B pentru apariţia cancerului hepatic.
- Dietilstilbestrolul- medicament folosit de mame pentru menţinerea sarcinii a fost implicat în apariţia cancerului vaginal la fetiţe.

În paralel cu explozia tehnologică ce caracterizează societatea modernă, stilul modern de viaţă a introdus un număr nou de factori cancerigeni.

În aces sens, dieta hiperlipidică cu obezitate, permite conversia androstendionei în estronă în celula adipoasă, favorizând dezvoltarea cancerului de sân.

Cafeaua, preparată din boabe sau cea solubilă (inclusiv cea fără cofeină) conţin substanţe care posedă capacitate mutagenă, probabil metilglioxal. Ea a fost incriminată în apariţia cancerului de colon, vezică urinară şi pancreas. Acidul ascorbic din alimentaţie accentuează capacitatea mutagenă a cafelei. În acelaşi timp, vitamina C poate fi considerată ca având un efect anticanceros prin rolul său antiradicalic şi de blocare a formării nitriţilor în tubul digestiv.

Substanţele *cancerigene* sunt mutagene, ele modificând proto-oncogene, antioncogene şi gene implicate în apoptoză.

Carcinogenii induc modificarea informaţiei genetice. Celula astfel modificată poate răspunde pozitiv la acţiunea promotorilor. Aceştia au acţiune epigenetică, favorizând proliferarea unei celule iniţiate de către carcinogenii mutageni.

Scanned with OKEN Scanner

Potenţialul lor mutagenic este apreciat prin testul *Ames*, prin care se apreciază capacitatea de a induce mutaţii la *Salmonella thyphimurium*.

Există însă substanţe cancerigene care nu sunt mutagene. Ele au un mecanism de acţiune numit epigenetic, deoarece acţionează asupra mecanismelor de reglare şi control ale expresiei genelor. Din această categorie fac parte *promotorii*, substanţe care sunt co-cancerigene şi care, prin stimularea proteinkinazei C, favorizează expansiunea clonală a celulei transformate malign (iniţiate) de un cancerigen (ex: esterii de forbol). Deasemenea o parte din promotori inhibă joncţiunile *gap*, favorizând pirderea inhibiţiei de contact a proliferării. În acest fel, celulele modificate *prezintă un avantaj selectiv* de proliferare faţă de celulele normale.

Factori fizici

Radiaţiile sunt componente ale mediului extern; se consideră că dozele mici de radiaţii sunt esenţiale pentru menţinerea vieţii pe Pământ, deoarece ele stimulează proliferarea celulară normală.

Agenţii cancerigeni fizici sunt reprezentaţi de radiaţii ionizante (X, γ, α, β) şi radiaţii ultraviolete.

Radiaţiile ionizante pot acţiona asupra organismului ca surse exogene (generatoare de radiaţii) fie ca surse interne, prin încorporarea în organism a unor substanţe radioactive. Ele se numesc ionizante, deoarece au suficientă energie pentru a îndepărta electroni de pe orbita atomilor din molecule biologice, ceea ce modifică reactivitatea electrică prin ruptura de legături chimice. Oncogeneza prin radiaţii este cunoscută pe baza studiilor asupra minerilor din minele de uraniu, medicilor radiologi, pacienţilor care au facut tratamente radiologice îndelungate în doze antiinflamatorii, şi în mod cu totul excepţional, asupra populaţiei expuse bombardamentelor atomice de la Hiroshima, Nagasaki şi a accidentului nuclear de la Cernobîl.

Radiaţiile ionizante au putere de penetrabilitate mare în ţesuturi determinând alterări ale genomului celular. Ele au efect cumulativ, perioada de latenţă fiind diferită (ex: 2-5 ani pentru leucemii, 5-10 ani pentru tumori solide).

Cancerele umane rezultă ca urmare a activării unor oncogene sau prin depleţia unor gene supresoare tumorale. Radiaţiile activează protooncogenele prin realizarea deleţiilor şi a translocaţiilor cromozomiale.

Scanned with OKEN Scanner

Radiaţiile ultraviolete

Expunerea cronică determină formarea unor alterări ale ADN, de tip dimeri de pirimidină, obişnuit reparate de către enzimele de reparaţie. Cel mai bine cunoscut mecanism de reparare este cel reprezentat de mecanismul de excizie a nucleotidelor lezate, sinteza unor fragmente normale şi lipirea lor. Deficienţa creditară a acestor mecanisme de reparare (*xeroderma pigmentosum*) este asociată cu frecvenţa crescută a melonomului malign în urma expunerii la soare, sau cancere cu alte localizări (carcinoame, sarcoame).

Factori biologici

Originea virală a cancerelor a fost observată pentru prima dată în 1911 de către Peyton Rous (laureat al premiului Nobel în 1966, pentru această descoperire), care a observat că administrarea la animalele de experienţă de filtrat celular obţinut din sarcoamele de la pui determină sarcoame la gazde.

Cercetările întreprinse în ultimii ani în domeniul virologiei şi al biologiei moleculare au concluzionat că peste 15 % din cancerele umane implică acţiunea virală (cu genom ADN şi ARN). Una dintre realizările biologiei moleculare a cancerogenezei este descoperirea în genomul virusurilor ce produc tumori la animale, fragmente de ARN sau ADN cu potenţial transformant, numite oncogene virale (*v- onc*).

Virusurile oncogene ARN sau ADN implicate în cancerogeneza umană sunt virusuri acut sau lent transformante. Retrovirusurile acut transformante posedă oncogene virale (v- onc)care au omologie cu oncogenele umane (c- onc).

Virusul sarcomului Rous prezintă patru gene, dintre care trei sunt importante pentru replicarea virală ; cea de- a patra , numită *v- src* (denumirea de *src* provine de la cuvântul sarcom), codifică o fosfoproteină de 60- kDa, numită pp 60 $^{v\text{-}src}$care determină transformarea malignă a celulei gazdă. Studiile lui Michel Bishop şi Harold Varmus (1976) au demonstrat că celulele gazdă neinfectate conţin o genă *c- src* (c= celular) omologă cu cea virală (c-src are 6 introni iar v-src nu este întruptă de către introni).Deasemenea s- a observat că *c-src* este înalt conservată în calulele eucariote , de la Drosophila la om, deoarece proteina codificată stimulează proliferarea celulară.

După materialul genetic virusurile oncogene se clasifică în virusuri ARN şi ADN.

Virusuri ARN (retrovirusuri)

Pentru integrare în genomul uman ele necesită transcriptaza inversă ce sintetizează ADN-ul complementar ARN-ului viral.

Ele se clasifică în:

- retrovirusuri rapid transformante
- retrovirusuri lent transformante.

Scanned with OKEN Scanner

Retrovirusurile rapid transformante determină rapid cancer la animalele de experienţă. Ele conţin o secvenţă procancerigenă de ARN, probabil preluată de virus din genomul celular normal în decursul evoluţiei, după urmatorul model: integrarea- după acţiunea transcriptazei inverse- a ADN-ului dublu catenar (informaţia virală) lângă o protooncogenă celulară se soldează în final cu transcrierea împreună atât a ADN-ului viral cât şi a protooncogenei celulare ; integrată în virus, protooncogena este supusă sistemului de reglare viral, putând rămâne inactivă sau activă. Nu este exclus ca acest împrumut să aibă loc în continuare (Voiculeţ N. 1997).

Retrovirusurile lent transformante nu conţin oncogene. ADN-ul lor complementar se integrează lângă o protooncogenă celulară care trece în acest fel sub controlul promotorului viral, devine hiperactivă şi transcrie continuu.

Retrovirusurile lent transformante determină activarea unor oncogene celulare după modelul mutagenezei prin inserţie.

La om, singurele retrovirusuri cu acţiune cert carcinogenă sunt virusurile leucemiei umane cu limfocite T (HTLV tip I şi II) şi HIV. HTLV a fost identificat în limfocitele T ale pacienţilor cu leucemii şi limfoame T. El se transmite prin alăptare, transfuzii de sânge şi contact sexual. HIV este un retrovirus lent care infectează limfocitele CD4+. Infecţia cu HIV este asociată cu sarcom Kaposi şi limfoame; aceste cancere survin ca urmare a efectelor imunosupresive şi mai puţin ca urmare a efectelor directe de transformare celulară.

Virusurile ADN se integrează direct în genomul celulei gazda. Cele mai frecvente exemple în patologia oncologică umană sunt:

- papilomavirusurile, transmise pe cale sexuală, determină formarea papiloamelor benigne de col uterin cu potenţial malign. Unele fragmente din genomul viral (genele E6 şi E7) codifică proteine care se leagă de produşii genelor supresoare tumorale p53 şi Rb, sugerând un efect inhibitor asupra acestora.
- virusul Ebstein-Barr are tropism pentru limfocitele B, determinând la persoanele infectate, monocleoza infecţioasă. În regiunile endemice pentru malarie stimularea continuă a sistemului imun , poate induce tolerarea limfocitelor B infectate şi proliferarea foarte intensă a lor, cu mutaţii secvenţiale şi neoplazie malignă limfocitară (limfom Burkitt forma africană sau limfomul cu limfocite B la pacienţi imunodeprimaţi). Virusul infectează şi celulele epiteliale ale orofaringelui, fiind incriminat în apariţia carcinomului nasofaringian.
- virusurile hepatitei B şi C: se presupune că aceste virusuri codifică o proteină reglatoare numită HBx care activează

Scanned with OKEN Scanner

transcripţia unor proto-oncogene şi care are un efect de tip promotor al cancerogenezei prin activarea proteinkinazei C, un element critic în calea de transmitere a semnalului de creştere.

- Totuşi, cea mai utilizată teorie pentru a explica apariţia hepatomului este regenerarea macronodulară postnecrotică (după hepatită acută) ceea ce necesită proliferarea hepatocitară intensă cu risc de mutaţii spontane.

Oncogenele virale mimează efectele factorilor de creştere polipeptidici:

- oncogena *v-sis* a virusului sarcomului simian codifică o proteină identică cu una din cele două subunităţi ale PDGF (platelet derived growth factor), proliferarea intensă rezultând din stimularea continuă a replicării.
- mai mult de jumătate din oncoproteinele codificate de *v-onc* sunt protein- kinaze tirozin- specifice asemănătoare cu receptorii celulari tirozin-kinazici (kinaze prezente la nivelul domeniului intracitoplasmatic al receptorului; ele determină activarea prin autofosforilare a receptorului la nivelul reziduului de tirozină); *v-erb* codifică un tip de receptor fără domeniu extracelular de legare cu ligandul dar care păstrează proteinkinaza intracitoplasmatică determinând stimularea continuă a receptorului.

Oncogenele virale (v- onc), prezentând omologie cu cele umane (c- onc) codifică versiuni anormale ale factorilor de creştere polipeptidici.

- *v-ras* codifică proteina $p21^{v\text{-}ras}$ a cărei funcţie este asemănătoare cu proteinele G trimerice; în varianta normală, ele leagă GTP în stare activă controlând procese celulare prin stimularea fosforilării la nivelul reziduurilor de serină şi treonină; deşi $p\ 21^{v\text{-}ras}$ prezintă activitate GPT-azică intrinsecă ceea ce-i conferă abilitatea de a se autoinactiva prin legare de GDP, aceasta este mult mai lentă decât cea a omologei celulare normale *c-ras*.
- alte *v-onc* determină sinteza unor proteine nucleare a căror analogi celulari normali sunt sintetizaţi ca răspuns la semnale mitogenice. Ele leagă ADN, având rol în transcripţie şi replicare. *V- jun* este omologă cu protooncogena *c-jun* ce codifică un factor de transcripţie Jun (AP1) care stimulează transcripţia ADN.

BAZELE GENETICE ALE CANCEROGENEZEI

Astăzi a fost acceptată teoria genică a cancerului, confirmându-se că neoplazia malignă îşi are germenii chiar în interiorul genomului normal.

Scanned with OKEN Scanner

Fiind considerat o boală a pierderii controlului asupra proliferării celulare normale, cancerul apare prin mutații unialelice ale protooncogenelor sau bialelice ale antioncogenelor, cu pierderea completă a lor.

Plecând de la atributul cel mai important al celulei - proliferarea intensă - genele reglatoare ale creşterii celulare sunt de două categorii:

- *proto-oncogene*: gene ce stimulează creşterea celulelor normale. Varianta mutantă a lor este starea de oncogenă. Ele sunt gene dominante, deci mutaţia unei singure alele este suficientă pentru modificarea fenotipului celulei.
- *gene supresoare tumorale sau antioncogene*: gene supresoare ale creşterii, care inhibă proliferarea celulară. Ele sunt gene recesive, deoarece este necesară mutaţia ambelor alele pentru pierderea activităţii de supresie a proliferării.

În prezent este acceptată prezenţa unui al treilea tip de gene implicate în cancerogeneză, numite gene *mutator*. Ele controlează stabilitatea genomului şi fidelitatea transferului informaţional. Sunt deasemenea gene recesive, mutaţiile ambelor alele fac celula mai susceptibilă la mutaţii.

PROTO-ONCOGENELE. ONCOGENELE

Protooncogenele sunt gene vitale şi înalt conservate în decursul evoluţiei.

Diviziunea, diferenţierea şi moartea celulară afectează numărul de celule a unui ţesut. De aceea, nu este surprinzător faptul că ţinta oncogenelor este reprezentată de însăşi decizia celulei de a urma aceste căi. O caracteristică importantă a cancerogenezei – metastazarea - este deasemenea determinată genetic, dar până în prezent au fost identificate puţine gene care să controleze procesul de diseminare canceroasă.
Protooncogenele sunt reglatori importanţi a proceselor biologice normale care controlează creşterea celulară: proliferarea, apoptoza, stabilitatea genomului şi diferenţierea.

Protooncogenele sunt deci gene promotoare ale creşterii şi diferenţierii celulare, prin codificarea unui set de proteine:

- factori de creştere extracelulari
- receptori pentru factori de creştere, normal activaţi limitat şi tranzitoriu
- proteine care transduc semnalul de creştere în interiorul celulei, reglând nivelul mesagerilor secunzi intracelulari (ex: proteina G care, prin activitate GTP- azică intrinsecă îşi autolimitează activitatea).
- factori reglatori nucleari: din aceştia fac parte factorii de transcripţie (ex: AP1, format din produsul oncogenelor numite *jun* şi *fos*) sau proteine ce reglează activitatea genelor implicate în diferenţierea celulară (diferenţierea fiind asociată cu oprirea proliferării)
- proteine localizate pe membrana mitocondrială internă din familia *bcl*, care controlează moartea celulară prin

Scanned with OKEN Scanner

apoptoză: *bcl-2* are efect antiapoptotic iar *bax* are efect proapoptotic ca răspuns la modificările ADN.

Protooncogenele devin oncogene prin mai multe modificări genetice:

- Mutaţii punctiforme
- Rearanjamente cromozomiale
- Amplificare genică
- Mutageneza prin inserţie
- Alterarea genelor reglatoare
- Pierderea semnalelor de degradare

Protooncogenele devin oncogene prin următoarele procese:

- mutaţii punctiforme: *c-ras* umană, izolată din carcinomul de vezică urinară, provine din protooncogena respectivă prin substituţia codonului codant pentru glicină cu cel pentru valină; proteina alterată poate fi considerată o oncoproteină ($p21^{c\text{-}ras}$), având activitate GTP- azică scăzută
- rearanjamente cromozomiale cu *modificarea locusului genei* (translocaţii)

Ele pot determina activarea protooncogenelor prin două mecanisme:

- fuziunea unor fragmente genice situate pe cromozomi diferiţi determină apariţia unei gene hibrid, care codifică o proteină hiperactivă asupra proliferării celulare. Un exemplu este translocaţia dintre gena *abl* de pe cromozomul 9 şi oncogena *bcl* de pe cromozomul 22, cu apariţia unui hibrid genic cu activitate protein- kinazică, implicată în apariţia leucemiei granulocitare cronice.
- deplasarea unei protooncogene într- o altă regiune a genomului, unde va avea relaţii funcţionale cu alţi promotori ai unei gene active constituţional. Protooncogena nu are alterări structurale, dar va deveni la rândul ei activă, codificând sinteza excesivă a unei proteine normale. Un exemplu devenit celebru este translocaţia dintre cromozomul 8 şi 14, în cazul limfomului Burkitt. Cercetările de biologie moleculară au arătat că proto-oncogena *c-myc*, bine controlată pe cromozomul 8 este translocată pe cromozomul 14, lânga gena lanţului greu al imunoglobulinei care este foarte activă (este anticorpoformatoare). Astfel gena *myc* se transcrie continuu codificând o proteină cu rol de factor de transcripţie care iniţiază diviziunea celulară.

Amplificarea genică, constă în reduplicarea secvenţelor de ADN cu formarea a sute de copii ale oncogenelor: de exemplu amplificarea oncogenei *myc*, observată în multe cancere umane. Acest proces este normal un eveniment genetic instabil şi tranzitor; poate deveni un proces stabil numai în condiţii de stimulare susţinută, cum este tratamentul cu citostatice şi rezistenţa la medicamente anticanceroase. Consecinţa este supraproducţia unei proteine normale structural.

Mutageneza inserţională: de exemplu, inserţia virusului leucemiei la păsări lângă protooncogena celulară *myc*, cu creşterea expresiei sale.

Scanned with OKEN Scanner

Alterarea secvenţelor genice reglatoare, care codifică factori de trascripţie: genele *v-fos* şi *c-fos* codifică proteine similare; *v-fos* are însă un *enhancer* (secvenţă care facilitează transcripţia) eficient, iar *c-fos* are la segmentul 3 - terminal un fragment nucleotidic care odată ce este transcris determină rapid degradarea ARNm. *C-fos* poate deveni oncogenă prin deleţia fragmentului 3- terminal sau prin adăugarea unui enhancer viral

Pierderea semnalelor de degradare: o oncoproteină care este degradată mai lent poate induce transformare malignă datorită concentraţiei inadecvat de mari în celulă. De exemplu, *c-jun* este mai lent degradată de către ubiquitină decât varianta virală *v-jun.*

În prezent se cunosc peste 60 de proto-oncogene care au funcţie definită şi bine controlată în activitatea celulei.

Dacă protooncogena suferă o mutaţie punctiformă, atunci oncogena formată poate fi considerată o variantă anormala a ei, codificând o oncoproteină.

Produşii oncogenelor sunt proteine care au rol de factori de creştere, receptori, proteine care intervin în ciclul celular sau proteine ce intervin în transmiterea semnalului de proliferare.

Amplificarea genică, translocaţia , mutageneza inserţională , alterarea secvenţelor genice reglatoare, pierderea semnalelor de degradare se însoţesc de o supraproducţie a unei proteine normale structural, funcţia procancerigenă a ei fiind atribuită cantităţii excesive.

Oncogenele şi produşii lor pot afecta atât proliferarea şi diferenţierea celulei, dar şi decizia spre moarte sau căile care conduc la acest eveniment.

Oncogenele pot interfera proliferarea celulară prin codificarea unor proteine care mimează efectul factorilor de creştere, a receptorilor acestora sau care intervin în căile de transducţie a semnalului de creştere de la membrana plasmatică la nucleu.

Transducţia semnalului

Legătura dintre hormonii reglatori ai creşterii şi cancerogeneză a fost sugerată de faptul că celulele canceroase au un necesar mai redus de factori de creştere decât celulele normale. Produşii oncogenelor permit o relativă independenţă de factorii de creştere extracelulari, deoarece ei şuntează unele etape din calea de transducţie a semnalului.

Cea mai frecventă mutaţie activatoare a unei protooncogene umane este cea a *ras.* Ele interferă cu hidroliza GTP şi menţin Ras într-o formă activă .

Factorii reglatori ai creşterii activează căi de semnalizare multiple (calea Ras). Fiecare treaptă a acestor cascade poate fi ţinta alterării prin oncoproteine. Variantele normale ale produşilor protooncogenelor, dar supra- sau ectopic- expresate, cât şi variantele mutante ale lor pot afecta unul din punctele de control ale acestor căi.

Scanned with OKEN Scanner

Cel mai studiat exemplu al legăturii dintre un produs oncogenic şi căile de semnalizare ale factorilor de creştere este calea Ras. Genele *ras* au fost prima dată descoperite în unele virusuri transformante şi sunt cele mai frecvente gene mutante în cancerele umane. Mutaţiile punctiforme ce activează genele *ras* interferă cu hidroliza GTP- Ras şi inactivarea Ras. Deşi asemănătoare cu proteinele G, rata de hidroliză a proteinei Ras- GTP este dependentă de Ras GTP- activating protein (GAP). GAP accelerază hidroliza GTP la GDP, care este catalizată de către activitatea GPT- azică intrinsecă a Ras însăşi. Un exemplu de cancer uman în care este implicată calea Ras este *neurofibromatoza*, caracterizată prin prezenţa de neurofibroame subcutanate. Gena implicată în acest tip de cancer este denumită NF1, care normal are o funcţie similară cu GAP în reglarea statusului GTP/ GDP al genei Ras. Pierderea bialelică a genei NF1 conduce la creşterea GTP- Ras cu activarea căii Ras.

Factorii de transcripţie sunt produşii proteici a unor gene expresate precoce în ciclul celular numite *immediate early genes*. Modificarea lor genetică şi cooperarea cu calea *ras* determină iniţierea şi progresia unei proliferări inadecvate.

Cercetările de oncologie clasică au descoperit că celulele care sunt stimulate prin factori de creştere au nivele mari a produşilor unor gene denumite iniţial *immediate early genes- myc, fos, jun-* cunoscute în prezent ca factori de transcripţie. Ei sunt direct implicaţi în expresia genică ce duce la proliferare şi diferenţiere celulară.

Produşii genici c- Fos şi c- Jun sunt componente ale factorului de transcripţie complex AP1. AP1 recunoaşte un fragment nucleotidic specific şi activează transcripţia genelor adiacente. Varianta virală a *c- jun* a suferit o deleţie cu pierderea unui fragment reglator negativ al transcripţiei şi mediator al degradării Jun dependente de către ubiquitină. Există o cooperare Jun şi Ras în inducerea cancerogenezei.

Gena *c- myc* a început să prezinte un puternic interes din momentul descoperirii că nivelele mari de expresie în cultura de celule conduce la inhibarea diferenţierii, creştera sensibilităţii la acţiunea factorilor de creştere şi intensificarea proliferării. Studiile au arătat o cooperare dintre *c- myc* şi Ha-*ras* , ceea ce arată că cele două oncogne au puncte de control diferite în proliferarea celulară. Gena *c- myc* este un component important a căilor de semnalizare a altor oncoproteine (Ras). Nivelul de expresie a *myc* reflectă statusul proliferativ al celulei. Deasemenea, *c- myc* este implicată în progresia ciclului celular şi în apoptoză. Activarea *c- myc* permite progresia ciclului celular în absenţa factorilor de creştere corespunzători, iar expresia *c- myc* în condiţiile deprivării nutritive induce un program de apoptoză.

Scanned with OKEN Scanner

Factorii de creştere extracelulari

Oncogena *c-sis* aparţine virusului sarcomului simian; produsul genic este o formă modificată a PDGF, un factor de creştere pentru celulele mezenchimale din cultură. Celulele care sintetizează produsul genei *c- sis* sunt conduse spre o stare permanentă de proliferare printr- un mecanism de acţiune autocrin.

În general, mutaţiile activatoare ale genelor codante pentru factorii de creştere sunt puţin cunoscute în cazul cancerelor umane. Celulele canceroase sintetizează un cocktail de factori de creştere autocrini şi paracrini: PDGF, TGF-α, FGF, HGF.

Receptorii tirozinkinazici

Genele care codifică aceşti receptori au fost descoperite iniţial ca oncogene virale şi reprezintă un subset important în cancerele umane. Ele sunt activate prin amplificare genică, rearanjamente cromozomiale sau mutaţii punctiforme.

Oncogene implicate în ciclul celular

Deoarece ciclinele şi CDK sunt esenţiale pentru progresia în ciclul celular şi perpetuarea proliferării, ele pot fi ţinta alterărilor moleculare în cancerele umane. Translocaţiile cromozomiale activează protooncogenele prin juxtapunerea lor în apropierea unor gene care au un nivel foarte mare de expresie. De exemplu, în leucemia limfatică cronică, translocaţia reciprocă aduce gena codantă pentru ciclina D în imediata vecinătate şi sub controlul direct al genei care codifică pentru lanţul greu al imunogolbulinelor. Deasemenea, gena codantă pentru ciclina D poate fi supraexpresată prin pierderea radicalor metil din secvenţele de nucleotide (demetilare). Ciclina D acţionează ca un adaptor, funcţia sa fiind aceea de a fosforila proteina Rb într- o manieră dependentă de ciclul celular.

GENELE SUPRESOARE TUMORALE

Existenţa lor a fost sugerată de faptul ca hibridizările *in vitro* dintre celulele normale şi cele canceroase s-au soldat cu reversibilitatea fenotipului malign.

Produşii lor proteici reglează continuarea ciclului celular.

Din această categorie parte gena *Rb*, care a fost pentru prima dată identificată ca o genă supresoare mutantă într-un cancer familial al retinoblastelor numit retinoblastom. Ulterior s-a constatat că mutaţii ale acestei gene pot exista şi în cancere cu altă localizare. Produsul genei *Rb* este o proteină nucleară care este fosforilată de către complexul ciclină D/ cdk în faza G_1 tardivă, imediat înaintea sintezei de ADN, atunci când celula

Scanned with OKEN Scanner

Genele supresoare tumorale își exercită această funcție, deoarece ele mențin stabilitatea genomului prin recunoașterea modificărilor ADN. Repararea lor necesită o acțiune sincronizată a mecanismelor de oprire a ciclului celular (dependente de genele supresoare) și a celor de reparare a erorilor ADN.

este stimulată de către un semnal mitogenic. În formă nefosforilată, proteina Rb oprește progresia ciclului celular la nivelul punctului de restricție G1/ S prin sechestrarea unui factor de trascripție E2F. Forma fosforilată a proteinei Rb eliberează factorul E2F, care astfel poate activa transcripția unor enzime implicate în sinteza ADN. Mutațiile proteinei Rb determină pierderea fragmentului care sechestrează E2F, cu lipsa unui control la nivelul punctului de restricție.

Inhibitorii cdk_4, și anume p16 și p15, permit factorilor inhibitori ai creșterii, cum este TGFβ, să oprească pasajul la nivelul punctelor de restricție. Unele cancere umane, cum este melanomul malign, sunt caracterizate prin alterarea bialelică a genelor codante pentru inhibitorii cdk_4.

Sistemul enzimatic de reparare a ADN- ului mutant previne perpetuarea mutațiilor spontane la celulele fiice în timpul diviziunii. Mutații ale genelor codante pentru componentele acestui sistem determină o instabilitate a genomului, cu transmiterea erorilor la generațiile celulare următoare. Instabilitatea genomului celular determină predispoziția genetică pentru dezvoltarea tumorilor maligne deoarece cresc riscul de activare a unei protooncogene sau de inactivare a unei gene supresoare tumorale.

Proteinele Rb și p53 cooperează pentru menținerea stabilității genomului.

Oprirea ciclului celular la nivelul punctelor de control este cel mai eficient răspuns celular în urma alterării ADN- ului. Recunoașterea ADN- ului mutant determină o acțiune sincronizată a mecanismelor de oprire a ciclului celular și a sistemelor de reparare. Lipsa de recunoaștere a ADN mutant sau a acestei sincronizări crește riscul mutațiilor. Controlul normal a punctelor de restricție este realizat de cooperarea dintre cele două gene supresoare tumorale: *Rb* și gena care codifică p53.

Cele mai multe cancere umane sunt asociate cu pierderea bialelică a genei pentru p53. Proteina p53 este un factor de transcripție care monitorizează stabilitatea genomului. Alterarea ADN determină acumularea p53 care stimulează gena *Pic1*, genă care codifică o proteină de 21-kDa numită p21 și care inhibă kinazele ciclic- dependente(p21 se mai numește cip: cdk inhibitor protein- cdk I). Dacă repararea mutației este insuficientă prin oprirea ciclului celular în G1, atunci p53 induce moartea celulară prin apoptoză, pentru a se evita perpetuarea erorii la celulele fiice.

Genele mutator

Sindromul ataxie-telangiectazie este asociat cu predispoziție genetică pentru dezvoltarea cancerelor datorită defectelor de reparare a ADN. Clinic, acest sindrom se caracterizează prin

Scanned with OKEN Scanner

ataxie cerebeloasă şi prezenţa de telangiectazii la nivelul conjunctivelor, deficienţă imună şi retard mintal. Studiile de biologie moleculară au arătat lipsa de acumulare nucleară a p53 ca răspuns la alterarea ADN şi o lipsă de control la nivelul tuturor punctelor de restricţie: G1/ S, G2/ M şi S. Studiile genetice au evidenţiat mutaţii ale genei ATM, care codifică o kinază implicată în controlul ciclului celular.

Predispozitia genetică în cancer

Boala canceroasă este o boală genetică caracterizată printr-o secvenţă de alterări genetice esenţiale realizării fenotipului malign.

Problema transmiterii ereditare a cancerului se pune sub două aspecte:

Predispoziţia genetică în cancer se transmite sub forma stării de heterozigot pentru o genă supresoare sau prin condiţii de imunodeficienţă sau instabilitate cromozomială.

- *Cancere la care predispoziţia pentru cancer se transmite după modelul autosomal dominant.* Inactivarea antioncogenei Rb la nivelul unei celule sexuale face ca toate celulele copilului să moştenească alela anormală. Cancerogeneza necesită inactivarea dobândită a celeilalte alele cu apariţia retinoblastomului familial.
- *Condiţii ereditare.* Din această categorie fac parte sindroamele de imunodeficienţă congenitală sau sindroamele de instabilitate cromozomială prin deficienţa enzimelor de reparaţie şi creşterea riscului tolerării imune a unui cancer eventual. Persoanele cu deficienţe bialelice ale genei codante pentru p53 (sindromul Li-Fraumeni) prezintă o susceptibilitate crescută pentru a dezvolta cancere, în particular cancer de sân.

IMUNOBIOLOGIA CANCERULUI

Bazându-se pe ipoteza lui Paul Erlich (1908) precum că celulele canceroase prezintă antigene străine, sir Burnet propune teoria supravegherii imune în cancerogeneză, ca un mecanism defensiv antitumoral al organismului.

Celulele canceroase iniţiază un răspuns imun pe baza TSTA complexate cu antigene MHC clasa I. TAT nu sunt imunogene şi folosesc la diagnosticul cancerelor şi a recidivelor canceroase.

Un argument important în favoarea existenţei unui răspuns imun antitumoral este existenţa infiltratului limfocitar intra- şi peritumoral. Acest infiltrat a fost asociat cu un prognostic favorabil. Limfocitele din acest infiltrat (TIL - tumor infiltrating lymphocytes) au o capacitate citotoxică de 100 de ori mai mare în comparaţie cu limfocitele T citotoxice.

Antigenele tumorale

Sunt clasificate în:

- antigene de transplant specific tumorale (tumor specific transplantation antigens -TSTA)

Scanned with OKEN Scanner

- antigene asociate tumorii (tumor associated antigens -TAT)

Antigenele de transplant specific tumorale induc rezistenţă faţă de transplantul tumoral la animalele de experienţă. Ele sunt imunogene inducând un răspuns eficient deoarece sunt recunoscute de efectorii imunităţii după expunerea lor pe membrana celulei tumorale în asociere cu antigenul HMC clasa I (restricţie MHC) .

Antigenele asociate tumorii sunt antigene ce pot exista şi pe celule normale în diferite stadii ale dezvoltării lor; ele sunt slab imunogene, necesitând imunizări repetate . Din acest motiv au importanţă funcţională redusă în rezistenţa autitumorală. Subseturile de TAT sunt:

- antigenele virale: comun tuturor tumorilor induse de acelaşi virus
- antigene oncofetale

Sunt antigene embrionare prezente în cantităţi foarte mici pe celulele adulte normale. Prezenţa lor pe celulele canceroase arată o derepresie a programului genetic al celulei canceroase. Cele mai bine caracterizate sunt alfa-fetoproteina şi antigenul cancero-embrionic (CEA), utilizate în practică cu valoare de markeri tumorali.

- antigene de diferenţiere, specifice pentru starea de diferenţiere la care s-a oprit celula hematopoetică malignă. Un exemplu este antigenul CALLA (common associated lymphoblastic leukemia antigen) identificat ca fiind antigenul CD10, caracteristic limfoblaştilor imaturi. Are valoare de marker tumoral pentru leucemiile limfoblastice.
- antigene codificate de oncogene

Un exemplu este antigenul MDR1 (multidrug resistance), care favorizează rezistenţa tumorii la terapia citostatică: proteina codificată de MDR1 se numeşte glicoproteina P, care este o proteină transportor şi care utilizează energia furnizată de scindarea ATP pentru efluxul substanţei citostatice din interiorul celulei canceroase.

- antigenele glicoproteice: antigenele de grup sanguin în cancerul pulmonar
- antigenele proteice: antigenul major de histocompatibilitate de clasa II HLA-DR prezent pe cancerele epiteliale şi asociat cu un prognostic bun.

Mecanismele defensive imune antitumorale

Imunitatea umorală

Are o importanţă redusă, putând preveni creşterea tumorală prin unul din urmatoarele mecanisme:

anticorpi citotoxici ce pot activa complementul

Scanned with OKEN Scanner

citotoxicitate celulară anticorp- dependentă (antibody dependent cell toxicity): macrofagele induc liza celulei neoplazice, pe care în prealabil o recunoaste prin legarea receptorului macrofagic pentru fragmentul Fc cu anticorpii ce învelesc celula malignă. Celulele care exprimă receptorul pentru Fc sunt macrofagele, limfocitele T şi NK.

Imunitatea celulară

Este realizată de:

Mecanismele defensive imune anticanceroase sunt reprezentate de imunitatea celulară în special. Celule NK reprezintă prima linie defensivă antitumorală.

- **macrofage:** exprimă receptorii Fc care se cuplează cu fragmentele Fc ale imunoglobulinelor care opsonizează celulele tumorale; ele distrug celulele canceroase prin următoarele mecanisme:
  - cliberarea de enzime lizozomale şi de radicali liberi de oxigen
  - secreţie de factor de necroză tumoral (TNF): acesta inhibă sinteza de ARN şi declanşează apoptoza celulelor tumorale, sau determină tromboza în vasele de neoformaţie şi necroza ischemică a tumorii.
- **celule natural killer (NK):** reprezintă prima linie defensivă antitumorală; antigenul specific nu s-a îndentificat, probabil un antigen înalt conservat cu expresie variabilă pe celulele tumorale. Capacitatea lor de a distruge celulele tumorale nu este dependentă de o imunizare anterioară. Ele pot fi induse să devină ucigaşe active prin stimulare cu interferon- γ. Ele nu prezintă restricţie MHC; mai mult, scăderea densităţii antigenelor MHC de pe unele celule tumorale, le face să scape acţiunii limfocitelor T citotoxice, dar le face susceptibile la acţiunea NK.

Imunitatea celulară antitumorală este asigurată de cooperarea dintre limfocitele T citotoxice, macrofage, limfocitele NK şi celulele prezentatoare de antigen.

- **limfocitele T** sunt activate după interacţiunea receptorului celulei T (TCR) cu antigenul tumoral, care este exprimat pe suprafaţa celulelor prezentatoare de antigen sau pe celulele tumorale. Receptorul celulei T CD4+ recunoaşte antigenul legat de MHC de clasa II. CD4+ funcţionează ca limfocit T helper, producând citokine pentru celulele T şi B. Receptorul celulei CD8+ recunosc antigenele prezentate de către MHC de clasa II şi funcţionează ca limfocite T citotoxice.
- **celulele prezentatoare de antigen** (antigen presenting cells- APC) sunt reprezentate de către macrofage, celulele dendritice din organelle limfoide(cele mai importante) şi limfocitele B. Ele procesează antigenele şi le prezintă celulelor imune sub forma unor fragmente mai mici de informaţie şi complexate cu molecule MHC.

Scanned with OKEN Scanner

Apărarea imună antitumorală necesită o cooperare eficientă dintre celulele sistemului imun, identică cu cea din apărarea antiinfecţioasă.

Cooperarea celulară în apărarea imună antitumorală

APC prezintă antigenul tumoral împreună cu moleculele sistemului MHC de clasa I sau de clasa II.

Limfocitele T CD8+ recunosc antigenul în contextual MHC de clasa I şi funcţionează ca limfocite T citotoxice. Limfocitele T CD4+ recunosc antigenul complexat cu moleculele MHC de clasa II şi funcţionează ca limfocite T helper.

Celulele CD4+ se pot diferenţia spre celule TH1 sau TH2, care diferă între ele în funcţie de citokinele pe care le produc după stimulare şi prin funcţia lor. Citokinele produse de TH2 sunt IL-4, IL-5, IL-6, IL-10. Il-2 şi IL-4 sunt elemente co-stimulatorii pentru dirijarea răspunsului imun.

Il2 activează NK pentru a deveni celule killer active. Celulele NK produc o mare varietate de citokine: IFN- γ, IL-1. Ele activează macrofagele care pot fi celule efectorii ale imunutăţii dar şi celule prezentatoare de antigen. IFN- γ creşte expresia moleculelor MHC de clasa I de pe celulele tumorale.

Epuizarea mecanismelor de supraveghere imună antitumorală

Mecanismele prin care protecţia imunologică anticanceroasă devine insuficientă sunt incomplet înţelese. Necesitatea descifrării acestor mecanisme este în strânsă legătură cu stabilirea unor baze ştiinţifice pentru efectuarea unui vaccin eficient antitumoral.

Cancerele reuşesc, prin diverse strategii, să inducă o stare de toleranţă imună care le favorizează dezvoltarea. Cunoaşterea şi inhibarea acestor mecanisme reprezintă dezideratele terapiei moderne.

Mecanisme implicate în epuizarea supravegherii imune antitumorale

- Mecanisme specializate ale tumorilor maligne
- Modularea antigenelor tumorale
- Scăderea densităţii antigenelor HMC cl I
- Scăderea receptorilor limfocitari de pe endoteliul tumoral
- Scădera densităţii antigenelor HMC cl II
- Scăderea moleculelor de adeziune(integrina CD11a şi a ligandului său ICAM-1)
- Scăderea CD4+
- Inducerea morţii limfocitelor prin apoptoză
- Secreţie de substanţe imunosupresoare
- Mascarea determinanţilor antigenici
- Incapacitatea mecanismelor imune de a lua contact cu tumora (bariera stromală)
- imunodeficienţa sau supresia imună a organismului gazdă
- carcinogeni
- terapia anticanceroasă
- vârsta

Epuizarea mecanismelor de protecţie antitumorare poate fi explicată prin scăderea densităţii TSTA sau a abilităţii lor

Scanned with OKEN Scanner

antigenice prin scăderea antigenelor HMC clasa I. Rata crescută de proliferare a celulelor tumorale induce noi mutaţii şi determină modificări progresive ale antigenităţii; astfel se autoselecţionează pentru creştere şi supravieţuire variantele celulare antigenic- negative.

Studii recente au demonstrat noi strategii ale celulelor tumorale de a supravieţui chiar în condiţiile unui sistem imun normal. Celulele endoteliale ale vaselor tumorale nu prezintă receptori pentru limfocite(fenomenul de *lymphocyte homing* este absent). Celulele tumorale nu expresionează pe membrană antigene HMC de clasa II, ceea ce le face incapabile de a reacţiona cu limfocitele CD4 + helper. Modularea antigenelor tumorale de suprafaţă (prin endocitoză, acoperirea lor cu fibrină sau glicocalix sau pierderea în plasmă a moleculelor antigenice) duce la o stimulare inadecvată a sistemului imun. Modularea antigenelor tumorale este determinată de legarea lor cu anticorpi şi este un fenomen intens după apariţia metastazelor.

Această stimulare intermitentă şi variabilă antigenic este incapabilă să menţină o memorie imunologică *in vivo* pentru a asigura o protecţie imună pe termen lung.

S-a demonstrat că celulele tumorale sunt capabile să inducă activ o toleranţă imună locală sau sistemică. Aceasta poate fi explicată prin:

- prezenţa factorilor serici blocanţi; iniţial ei au fost identificaţi ca fiind anticorpi; ulterior, s-a demonstrat că sunt complexe antigen- anticorp, care inhibă activitatea NK şi a macrofagelor;
- secreţie locală de substanţe imunosupresoare (prostaglandine E, factor de creştere transformant β, IL10), care cresc nivelul AMPc şi inhibă proliferarea limfocitară;
- celulele tumorale pot induce moartea limfocitelor prin apoptoză, indusă de calea Fas (receptorul Fas este expresat pe suprafaţa limfocitelor T şi este membru al familiei receptorului pentru TNF; ligandul pentru Fas poate fi expresat pe suprafaţa celulelor tumorale);
- deoarece majoritatea antigenelor tumorale nu sunt specifice, sistemul imun trebuie să opteze între declanşarea unei autoimunităţi cronice şi o apărare imună virulentă; astfel sunt tumori care rup acest echilibru în favoarea ultimului mecanism (de exemplu apariţia de vitiligo prin distrugerea melanocitelor normale secundară sensibilizării limfocitelor la antigenele tumorale ale melanomului malign);
- mascarea determinanţilor antigenici se realizează prin acoperirea celulelor tumorale cu fibrină sau produşi de degradare a fibrinei

Scanned with OKEN Scanner

Îmbătrânirea organismului este asociată cu intensificrea procesului de senescenţă celulară sau replicativă, care este un proces antiproliferativ, deci antitumoral. Totuşi, cancerul este o afecţiune pentru care vârsta reprezintă unul dintre cei mai importanţi factori de risc. Asocierea dintre îmbătrânire şi creşterea frecvenţei neoplaziilor maligne pare paradoxală. Studierea *in vivo* a fenomenului de senescenţă replicativă a demonstrat că scăderea capacităţii proliferative a celulelor cu turnover rapid modifică micromediul celular şi relaţiile intercelulare, ceea ce fevorizează tolerarea unei celule mutante şi metastazarea cancerului.

Aceste posibilităţi naturale au fost utilizate în imunoterapia anticancerosă:

- cea mai eficientă imunoterapie se bazează pe efectul de *grefă contra leucemie* (*graft-versus- leukemia effect)* observat după transplant de măduvă osoasă alogenică: limfocitele donoare alogenice devin sensibilizate şi distrug leucocitele canceroase ale gazdei
- utilizarea de interferoni în leucemii (IFN γ este un agent citostatic direct, activează celulele NK şi creşte expresia antigenelor HMC pe suprafaţa celulelor canceroase)
- activarea in vitro cu IL2 a limfocitelor recoltate din infiltratul peritumoral (sau transfecţia genei pentru TNF) şi apoi reinfuzarea lor în organismul gazdă
- incubarea limfocitelor periferice cu IL2 cu obţinerea de *lymphokyne-activated killer (LAK)* în principal prin expansiunnea celulelor NK periferice cu un potenţial antitumoral foarte crescut

SIMPTOME GENERALE ÎN CANCER

Simptomele generale în cancer sunt efectul proliferării ţesutului canceros în organismul gazdă şi reprezintă sindromul de impregnare malignă.

Sindromul caşectic

Este un sindrom consumptiv care include anorexia, scăderea ponderală, anemia şi alterarea metabolismelor (în special scăderea depozitării de lipide şi creştera mobilizării acizilor graşi din depozitele adipoase).

Scăderea apetitului este explicată prin inhibarea centrului foamei din hipotalamus de către:

- factorul de necroză tumoral (TNF) numit şi caşectina precum şi de IL1 sau IFNγ
- hipercatabolism proteic cu creşterea nivelului aminoacizilor plasmatici.

Scanned with OKEN Scanner

Scăderea ponderală este indusă de anorexie, hipercatabolismul dependent de febră şi de infecţia peritumorală precum şi de metabolismul tumoral intens, cancerul devenind la un moment dat cel mai activ ţesut din organism.

Sindromul febril
Este explicat prin:
- inflamaţie peritumorală sau suprainfecţie secundară
- pirogeni eliberaţi din leucocitele canceroase în leucemii.

Sindromul anemic
Este explicat prin:
- hemoragii cronice din cancere cavitare (digestiv, urinar)
- inflamaţie cronică (anemie inflamatorie cronică)
- metastaze medulare
- anemie hemolitică autoimună în cancere limfoproliferative
- hemoliza microangiopatică în urma sindromului de coagulare intravasculară diseminată
- deficienţă de eritropoietină

Sindromul de hipercoagulare
Este secundar trombocitozei (ca un fenomen de fază acută) şi a activării directe a factorilor de coagulare în cancerele muco-secretante (colon, gastric, pancreas).
Se manifestă clinic prin:
- tromboze venoase profunde, migratorii
- tromboembolism pulmonar
- endocardită trombozantă aseptică

Reacţia leucemoidă, în special eozinofilie şi monocitoză

SINDROAMELE PARANEOPLAZICE

Sunt definite ca simptome şi semne heterogene care sunt asociate unor cancere specifice, dar nu sunt determinate de invazia tumorală locală.

Paraneoplaziile endocrine

Paraneoplaziile endocrine sunt determinate de secreţia de substanţe hormon-like şi mimează hipersecreţiile hormonale specifice.

Cunoaşterea lor prezintă o importanţă practică deosebită deoarece:
- pot prezenta prima manifestare a cancerului
- pot fi letale
- pot mima o metastază

Scanned with OKEN Scanner

Sunt determinate de secreţia ectopică de substanţe hormon-like din ţesutul tumoral. Explicarea acestui fenomen are la bază urmatoarele ipoteze:

- derepresia genică: fragmente din genom, normal represate în cursul diferenţierii specifice a celulei, devin active prin pierderea supresorilor transcripţionali specifici.
- dediferenţiere celulară: celula se întoarce la un nivel primitiv, embrionar şi secretă substanţe normal secretate la acea vârstă biologică
- oprirea diferenţierii: celula secretă substanţe specifice etapei de dezvoltare la care s-a produs oprirea maturaţiei.

Cele mai frecvente paraneoplazii endocrine sunt:

Sidromul secreţiei inadecvate de ADH (sindromul Schwartz Bartter)

Simptomele clinice sunt determinate de acţiunile arginin-vasoprosinei asupra metabolismului hidro- electrolitic:

- reabsorbţie de apă la nivelul tubilor renali distali, determinând hiperhidratare extracelulară hipotonă
- hiponatremie de diluţie
- semne clinice de edem cerebral: vărsături, confuzie mentală, comă

În 70% din cazuri, acest sindrom este determinat de cancerul bronşic microcelular.

Sindromul Cushing

Este determinat de secreţia ectopică de hormon adrenocorticotrop (ACTH). Diagnosticul de sindrom Cushing paraneoplazic este evocat de apariţia rapidă a următoarelor semne clinice şi paraclinice:

- HTA
- Scăderea toleranţei la glucoză
- Psihoză
- Hipercatabolism proteic: atrofie musculară proximală, vergeturi
- Dispoziţia anormală a ţesutului adipos: obezitate facio-tronculară
- Alcaloză metabolică hipokalemică
- Prezenţa unor produşi de degradare enzimatică a precursorului ACTH, numit proopiomelanocortina (POMC)

În 80% din cazuri, acest sindrom este determinat de cancerele pulmonare microcelulare, cancerul timic şi cancerul pancreatic.

Hipercalcemia paraneoplazică

Este determinat de secreţia din tumori de factori care sunt responsabili de activarea osteoclastelor şi osteoliză, în lipsa metastazelor osoase:

- parathormon peptid like

Scanned with OKEN Scanner

- prostaglandinele E1 şi E2
- Il1- β şi IL6

Hipercalcemia paraneoplazică este întâlnită mai frecvent în cancerele din sfera ORL, pulmonare şi ovariene.

Hipoglicemia

A fost asociată în 80% din cazuri cu tumori de origine mezenchimală ale spaţiului retroperitoneal care secretă factor de creştere insulin- like II.

Paraneoplaziile neuro-musculare

Patogeneza sindroamelor nervoase şi musculare este neclară. Se presupun urmatoarele ipoteze:

- eliberarea de către tumoră a substanţelor neurotoxice
- reacţia autoimună încrucişată între antigenele tumorale ce pot mima antigenele ţesutului nervos sau muscular.

Exemple:

- degenerescenţa retinei, a cerebelului, a cortexului cu demenţă
- encefalită
- mielopatii
- neuropatie periferică demielinizantă
- miastenia gravis prin declanşarea unei reacţii autoimune împotriva receptorilor pentru acetilcolină a plăcii neuro-musculare, în tumorile timice (în unele cazuri au fost detectaţi anticorpi anticelule nervoase)
- polimiozită, dermatomiozită.

Alte tipuri de paraneoplazii

Paraneoplazii dermatologice

- *acanthosis nigricans:* caracterizată prin prezenţa de macule pigmentate hiperkeratozice pe piele, probabil prin secreţia din tumoră (gastrică, pulmonară, col uterin) de factor de creştere epidermal
- *dermatomiozita:* întâlnită în cancer de sân sau pulmonar

Paraneoplazii osteo-articulare: osteoartropatia hipertrofică şi prezenţa degetelor hipocratice, în cancerul bronhopulmonar

Paraneoplazii renale: sindrom nefrotic, întâlnit în cancere cu localizări diferite; lezarea membranei glomerulare este explicată prin sechestarea la nivel glomerular a complexelor antigen- anticorp circulante.

Metastazarea este un proces care aparţine progresiei tumorale. Fenotipul metastazant este genetic determinat şi este dobândit ulterior, fiind un un atribut al unei mai înalte malignităţi. Cascada metastatică cuprinde procese care favorizează diseminarea.

Scanned with OKEN Scanner

Metastazarea

În cursul procesului de progresie tumorală, celulele capătă strategii proprii de diseminare a lor spre organe secundare.

Procesul constă în formarea de tumori secundare datorită diseminării celulelor canceroase, în special prin circulaţia limfatică sau sanguină (implant discontinuu secundar).
Diseminarea limfatică este caracteristică pentru carcinoame. Ea determină adeneopatie neoplazică regională sau la distanţă, prin traversarea limfaticelor regionale.
Etapele procesului de metastazare (cascada metastazică) sunt:

- invazia matricei extracelulare
- diseminarea
- localizarea în organul ţintă
- proliferarea celulelor tumorale în organul ţintă

Invazia matricei extracelulare este un proces complex care cuprinde:

- detaşarea celulelor canceroase una de cealaltă datorită densităţii scăzute a caderinelor E epiteliale, care normal realizează aderarea celulelor una de cealaltă
- ataşarea celulelor canceroase de elemente ale matricei extracelulare, proces care este facilitat de faptul că celulele canceroase au o densitate mai mare a receptorilor pentru laminina din membrana bazală, receptorii nu sunt polarizaţi numai spre suprafaţa bazală în contact cu membrana bazală şi de prezenţa unor receptori suplimentari pentru elemente ale matricei (fibronectină, vitronectină);

Degradarea matricei pentru a crea o cale de pasaj pentru invazie, ceea ce necesită enzime proteolitice secretate de către celulele tumorale sau de către celulele gazdă normale stimulate (macrofage, fibroblaste); din acestea cea mai importantă este colagenaza IV, o metaloproteinază, a cărui nivel a fost corelat cu potenţialul innvaziv al tumorii ; prezenţa de inhibitori naturali (TIMP- tissue inhibitors of metalloproteinase) sau administrarea lor a fost corelată cu un prognostic tumoral bun
Locomoţia: este favorizată de prezenţa unor factori de migrare secretaţi de tumori şi care au un mecanism de acţiune autocrin; deasemenea se presupune că produşii rezultaţi din degradarea matricei au un efect chemotactic pentru celulele tumorale. Migrarea celulei canceroase presupune modificări ale citoscheletului, care permite celulei să- şi adapteze forma la "tunelul" creat în matricea extracelulară şi să- şi creeze o forţă care să o propulseze în ţesut.

Diseminarea hematogenă sau limfatică

În circulaţia limfatică sau sanguină, celulele tumorale pot supravieţui atacului celulelor NK (care realizează controlul

Scanned with OKEN Scanner

diseminării hematogene a cancerelor) numai datorită abilităţii lor de a adera una de alta sau de celule sanguine în special de plachete, pentru a forma emboli tumorali.

Localizarea în organul ţintă

Localizarea preferenţiată în organul ţintă este dependentă de compoziţia specifică a membranei bazale şi celulare endotelială exprimată prin seturi de molecule de adeziune de tip CAM (cell- cell adhesion molecules). Supraexpresia lor de către celulele endoteliale este posibilă datorită efectului inflamator- like al tumorilor atât la nivel general cât şi local: IL1, TNF (produs de macrofage sau celulele tumorale).

O deosebită importanţă în localizarea celulelor canceroase o reprezintă moleculele de adeziune CD44; ele sunt expresionate normal pe membrana limfocitelor T şi mediază aderarea acestor celule de endoteliul venulelor. Prezenţa lor pe celulele maligne a fost corelată cu abilitatea lor de diseminare extravasculară (metastaze tisulare)

Procesul de populare a organului gazdă este în sens invers celui expus.

Proliferarea celulelor tumorale în organul ţintă

Conform ipotezei lui Paget (*"seed and soil")*, micromediul, (*solul* reprezentat de factorii de creştere) va influenţa supravietuirea şi creşterea celulelor tumorale (*sămânţă*).

Dobândirea unui genotip canceros este un proces care se desfăşoară în mai multe etape. Aceasta explică perioada de latenţă şi permite o opinie optimistă asupra eficienţei întreruperii expunerii la carcinogeni şi oprirea procesului de carcinogeneză.

Scenariul procesului de metastazare este departe de a fi elucidat. Organele ţintă pot elibera chemoatractanţi sau dimpotrivă, prezintă inhibatori de colagenază (TIMP-2: tissue inhibitor of metalloproteinase) care inhibă migrarea celulei în organul ţintă. Procesul de metastazare este unul dintre cele mai ineficiente procese din patologie: dintre celulele maligne care pătrund în circulaţie, numai 1% vor supravieţui ; dintre acestea, un procent şi mai mic va fi capabil să formeze o tumoră secundară.

Fenotipul metastazant necesită multiple proprietăţi şi deci modificari genetice secvenţiale: au fost identificate 10 oncogene (oncogena *ras* induce sinteza de enzime proteolitice şi scade sinteza de TIMPs; oncogena H- *ras* controlează sinteza de factori de migrare autocrini) şi 5 oncogene supresoare ale metastazării.

BIOLOGIA CANCERULUI

Etapele procesului de cancerogeneză au fost mai bine studiate şi sunt mai evidente în cazul cancerogenezei chimice:

Scanned with OKEN Scanner

INIŢIEREA

Agentul oncogen produce modificări la nivelul unor situsuri fragile ale ADN, modificări ce pot fi supuse acţiunii facultative a enzimelor de reparaţie. Celulele initiate pot rămâne indefinit, dacă nu suferă procesul urmator.

PROMOŢIA

Este realizată de promotori ce acţionează asupra celulelor iniţiate şi constă în modificări genetice sau epigenetice ce duc la expansiunea clonală a celulelor.

Celula promovată prezintă modificări în programul de diferenţiere care îi dau un avantaj selectiv de creştere faţă de celulele normale. Ea este o celulă precanceroasă.

CONVERSIA

Transformarea celulei preneoplazice în celulă neoplazică necesită o singură modificare genică (oncogenă sau antioncogenă).

PROGRESIA

Este un proces complex, având la bază modificări genetice sau epigenetice, prin care celulele tumorale achiziţionează noi fenotipuri ale malignităţii:

- creşterea ratei de proliferare
- pierderea diferenţierii
- dualitate în raport cu moartea celulară prin apoptoză
- heterogenitate celulară (policlonalitate)
- metastazare.

Tumorile capată un caracter mai malign şi mai agresiv.

Cinetica creşterii tumorale

Timpul necesar unei celule tumorale pentru a determina o tumoră decelabilă depinde de:

- timpul de parcurgere al ciclului celular
- fracţia de creştere, exprimată prin proporţia celulelor aflate în perioada replicativă
- angiogeneza tumorală: procesul prin care tumora însăşi îşi induce propria vascularizaţie prin care îşi asigură suportul nutritiv.
- raportul dintre indicele apoptotic şi indicele mitotic

In fază microscopică, creşterea este exponenţială. Apoi timpul de dublare a tumorii scade.

Angiogeneza tumorală

S-a observat că celulele tumorale pot prolifera în absenţa vascularizaţiei, până formează noduli de 1-2 mm; apoi tumorile maligne devin capabile să- şi dezvolte propria vascularizaţie, proces numit angiogeneză tumorală. Factorii angiogenetici au

Scanned with OKEN Scanner

originea în celulele tumorale sau în celulele inflamatorii peritumorale (macrofage):

- factori de creştere fibroblastici (FGFs): ei sunt chemotactici şi mitogenici pentru celulele endoteliale şi induc sinteza de enzime proteolitice necesare pentru liza matricei extracelulare de către mugurii endoteliali
- PDGF, VEGF (vascular endothelial growth factor)
- Procesul este dependent de modificările genetice: factorii de creştere descrişi sunt supraexpresaţi sub acţiunea unor oncogene sau datorită absenţei acţiunii supresoare a unor produşi ai genelor supresoare.

APOPTOZA ŞI CANCERUL

(vezi secţiunea despre apoptoză din această lucrare)

Apotoza, ca fenomen natural de moarte a celulelor canceroase supuse unor condiţii nefavorabile de creştere, poate să reflecte de fapt un indice mitotic foarte crescut al tumorii; cancerul însuşi îşi poate induce acest sfârşit, datorită dezechilibrului dintre volumul tumoral şi statusul nutritiv. Apotoza terapeutică însă, ca proces antiproliferativ, permite o concepţie optimistă asupra stategiei terapeutice.

Creşterea tumorii şi gradul său de malignitate sunt dependente atât de indicele apoptotic cât şi de cel mitotic. Indicele apoptotic este crescut în cancerele invazive, ceea ce sugerează că prezenţa apoptozei (*A*) ca o cale de moarte celulară şi o modalitate de autodistrugere a celulelor maligne nu este totdeauna corelată cu un prognostic bun.

A este un proces complex, perfect regulat prin care celula participă activ la propria moarte, fără să daclanşeze fenomene inflamatorii şi deci fără să afecteze celulele vecine. Ea cuprinde trei faze:

faza de iniţiere, în care celula primeşte stimulul apoptotic (în contextul acestei expuneri, aceştia pot fi: agenţi citotoxici, iradierea cu raze x, administrarea de glucocorticoizi, scăderea concentraţiei factorilor de creştere sau scăderea vascularizaţiei)

faza efectoare, în care este activat procesul apoptotic prin mai multe căi care depind relativ de stimulul iniţial (de exemplu: p53 în cazul lezării ADN, p38 MAP- kinaza în cazul scăderii factorilor de creştere). În această etapă mitocondria dictează decizia definitivă a celulei spre moarte, modificările mitocondriale reprezentând *the point of no return* a sinuciderii celulare

faza degradativă: toate căile heterogene de moarte converg spre o cale comună de execuţie reprezentată de *caspaze*. Cele 12 caspaze cunoscute sunt cistin- proteaze, responsabile de degradarea caracteristică ADN-ului în fragmente a căror lungime este un multiplu al distanţei nucleozomale.

Apoptoza este un răspuns la agresiune, pe care, organismele pluricelulare se pare că îl preferă, în locul tolerării unor celule cu o instabilitate genomică ce se pot canceriza. Din acest punct de vedere, A este o alternativă fericită în contextual social

Scanned with OKEN Scanner

celular. Se presupune că progresia într- un ciclul celular neadecvat, în condiţiile infectării virale, a activării unor oncogene sau inactivării unor protooncogene, poate comuta o celulă normală spre o cale de moarte. Răspunsul unei celule normale la inserarea materialului genetic viral este moartea prin apoptoză. Celulele care au oncogene supraexpresate (*myc, fos*) pierderea bialelică a *RB* sau creşterea nivelului E2F vor avansa în ciclul celular. Mecanismul prin care celulele normale percep anomalia ciclului cellular în care ele avansează, nu este bine înţeles. Din cele expuse rezultă cooperarea genică pentru apariţia fenotipului canceros. Pare esenţială combinarea dintre o genă stimulatoare a creşterii celulare şi un factor antiapoptotic.

Rolul p53 în apoptoză a permis ipoteza că apoptoza ar fi o mitoză abortivă. Celulele cu ADN mutant percep, printr- un mecanism necunoscut, progresia într- un ciclul celular anormal şi decid o alte căi de evoluţie a lor. Ambele implică prezenţa p53: oprirea ciclului celular, oferind celulei răgazul necesar pentru repararea mutaţiei; dacă prima alternativă eşuează, atunci celula alege o cale de moarte. S-a observat că absenţa p53 nu este suficientă pentru ca celula să moară prin apoptoză. Supraexpresia produsului Ras, împreună cu prezenţa unui status nutritiv suficient şi cu scăderea inhibitorilor normali ai creşterii, fac o celulă deficientă în p53 să prolifereze continuu, în prezenţa unor stimulatori ai creşterii. Cooperarea genică necesară proliferării argumentează necesitatea cumulării mai multor mutaţii pentru apariţia fenotipului malign.

Produsul genei *bcl- 2* inhibă apoptoza indusă de radiaţii, citostatice, deprivarea de factori de creştere, glucocorticoizi şi şocul termic. În unele cancere a ţesutului limfatic genele antiapoptotice devin mutante, ceea ce sugerează că aceste gene sunt implicate mai curând în creşterea supravieţuirii celulelor în condiţii adverse creşterii decât în intensificarea proliferări celulare. Familia *bcl* este formată din mai mulţi membri, dintre care *bcl- 2* este antiapoptică, iar *bax* este antiapoptotică. Modularea nivelului *bcl-2* şi a *bax*, prin modificări de transcripţie sau posttranscripţionale, cu modificarea raportului *Bcl-2/ Bax,* este determinantul critic a efectului acestei familii de proteine. Transcripţia *Bax* este crescută de către acumularea p53, celula optând în acest caz pentru apoptoză.

Oncogena *myc* acţionează dual: în prezenţa unei cantităţi optime de factori de creştere ea stimulează proliferarea, iar în condiţiile privării de factori de creştere(*factori de supravieţuire)* ea devine proapoptotică.

Indicele apoptotic este mai bine corelat cu gradul de malignitate al tumorilor numai în cazul limfoamelor şi a

Scanned with OKEN Scanner

cancerelor hormono- dependente (sân, endometru, tiroidă). La aceste tumori indicele apoptotic crescut a fost corelat cu creşterea indicelui mitotic, ceea ce sugerează o legătură dintre cele două procese, ambele controlând creşterea tumorală. Creşterea indicelui apoptotic poate fi explicat prin:

- celulele tumorale sunt mai sensibile la *A* datorită pierderii ancorării la matricea extracelulară
- insuficienţa angiogenezei tumorale în comparaţie cu volumul tumoral determină scăderea factorilor de supravieţuire şi hipoxia tumorală
- deşi *A* poate fi iniţiată în orice fază a ciclului celular, totuşi cele mai multe celule par să decidă evoluţia lor ulterioară (diviziune sau *A)* la nivelul punctului de restricţie G1-S, nivel la care acţionează şi cele mai multe gene supresoare tumorale. Astfel s-ar putea explica legătura paradoxală dintre *A* şi mitoză.

În cazul altor cancere, indicele apoptotic crescut s- a corelat cu un indice mitotic şi un grad de malignitate reduse. Deoarece apoptoza este un mecanism antitumoral, s- a încercat manipularea terapeutică a morţii celulare p53- induse.

MARKERI TUMORALI

Sunt substanţe care, în practică, sunt asociate cu un tip specific de neoplazie malignă.

Importanţă practică:

- **servesc ca screening pentru persoanele cu risc**
- **diagnostic pozitiv**
- **monitorizarea eficienţei terapeutice**
- **detectarea precoce a recurenţelor**
- **detectarea metastazelor prin anticorpi monoclonali .**

Principalele clase de markeri tumorali sunt:

Noţiunea marker tumoral prezintă limitele pe care le are orice substanţă de acest tip. Nici un marker tumoral nu este specific. Determinarea lor este utilă în monitorizarea recidivelor postterapeutice.

Antigene oncofetale sunt proteine normal sintetizate în diverse perioade ale vieţii fetale, scad la naştere şi sinteza lor creşte din nou cu ocazia unei neoplazii.

***Antigenul carcinoembrionic (ACE)* este o glicoproteină secretată de tractul digestiv, pancreasul şi ficatul fetal. Valori crescute ale ACE au fost asociate cu cancerele de colon, stomac dar şi cu afecţuini benigne (ciroza, BPOC);**

***Alfafetoproteina (AFP)* este o globulină sintetizată de ficatul fetal şi membrana vitelină. Ea scade progresiv din plasmă în primul an de viaţă extrauterină. Nivele mari au fost înregistrate la 80% din pacienţii cu cancer hepatic şi la 60% din pacienţii cu cancer testicular; deasemenea, nivelul AFP poate fi crescut şi în afecţiuni benigne (hepatita cronică).**

Scanned with OKEN Scanner

Enzimele:

Lactic dehidrogenaza (LDH) este o familie de patru izoenzime formate din patru lanţuri peptidice; sinteza ei a fost asociată cu nivelul β2 microglobulinei, proteină care este prezentă pe membrana limfocitară şi este un component al MHC. Creşterea LDH a fost întâlnită în limfoame;

Fosfataza acidă prostatică afost asociată cu caracterul invaziv al cancerului de prostată; este o enzimă a cărei sinteză este hormono- dependentă (testosteronul creşte sinteza iar estrogenii o scad)

Enolaza specifică neuronală (NSE) este un dimer a cărei concentraţie este crescută în cancerul pulmonal microcelular. Această asociere argumentează originea comună neuroendocrină a acestor cancere, dealtfel foarte bogate în sindroame paraneoplatice.

Imunoglobulinele normale sau patologice au fost asociate cu neoplazii ale limfocitelor B (mielomul multiplu, limfoame, leucemia limfatică cronică). De exemplu, mielomul multiplu este o paraproteinemie monoclonală, caracterizată la electroforeză prin prezenţa unui vârf îngust determinat de originea monoclonală a lanţurilor uşoare de imunglobuline. Eliminarea lor urinară determină proteinuria Bence- Jones.

Antigene specifice de organ

Din această categorie face parte ***antigenul specific prostatic***, care a fost izolat în extracte prostatice, lichidul seminal şi cancerul de prostată.

Hormoni

Gonadotropina corionică placentară este sintetizată de sinciţiul trofoblastic al placentei normale. Ea este crescută în sarcina normală dar şi în coriocarcinom, cancere testiculare, cancer de sân, vezică urinară şi de colon.

TESTE

Întrebări tip complement simplu

1. Următoarele modificări genetice sunt responsabile de apariţia fenotipului malign, cu EXCEPŢIA:
   A. amplificarea genică, ca o dovadă a unei malignităţi crescute
   B. mutageneză prin inserţia unui promotor viral
   C. mutaţii punctiforme
   D. pierderea bialelică obligatorie a protooncogenelor
   E. alterarea secventelor genice reglatoare

Scanned with OKEN Scanner

2. Următoarele gene sunt considerate oncogene cu o EXCEPŢIE:
   A. ras
   B. Rb
   C. myc
   D. fos
   E. src

3. Produsul genei *ras* are următoarele acţiuni, cu o EXCEPŢIE:
   A. inhibă progresia ciclului celular
   B. activează sisitemele de reparaţie şi excizie ale ADN
   C. activează kinaze citoplasmatice implicate în proliferarea celulară
   D. conduce celula spre o decizie pentru o cale de moarte
   E. este un factor de crestere

4. Următoarele posibilităţi terapeutice pot fi eficiente cu o EXCEPŢIE:
   A. fenomenul de gazdă contra leucemie
   B. activarea în cultură a limfocitelor peritumorale cu IL2
   C. activarea NK
   D. potenţarea prin interferon a expresiei antigenelor MHC de pe membrana celulelor tumorale
   E. activarea limfocitelor din organele limfoide cu IL8

<u>Întrebări tip complement grupat</u>

La următoarele întrebări răspundeţi după modelul de mai jos:
   A. Dacă afirmaţiile 1, 2 şi 3 sunt corecte
   B. Dacă afirmaţiile 1 şi 3 sunt corecte
   C. Dacă afirmaţiile 2 şi 4 sunt corecte
   D. Dacă numai afirmaţia 4 este corectă
   E. Dacă toate afirmaţiile sunt corecte sau nici o afirmaţie nu este corectă

5. Tumorile maligne se caracterizează prin următoarele caracteristici:
   1. diferenţiere celulară anormală
   2. policlonalitate de la debut
   3. derepresia programului genetic, prin dediferenţiere
   4. expansiune policlonală
   5. autonomie absolută faţă de organismul gazdă

Scanned with OKEN Scanner

6. Cauzele de deces dintr-o leucemie acută mieloblastică pot fi:
   1. hemoragia intracerebrală
   2. coma hipoxică
   3. septicemia cu germeni anaerobi
   4. hipercorticismul
   5. sindromul de CID

7. Următoarele mecanisme sunt considerate ca fiind specializate pentru a induce toleranţă imună locală:
   1. celulele canceroase induc apoptoza limfocitelor pe calea Fas-indusă
   2. prezenţa de complexe imune care blochează antigenele specific tumorale
   3. tratamentul citostatic
   4. stresul psihic
   5. lipsa unui stimul antigenic persistent pentru a induce memorie imunologică

Întrebări tip asociere simplă

Realizaţi cea mai bună asociere dintre elementele celor două coloane:

8. secreţia de TNF	A. Febra
9. pirogeni	B. Anemia imună
10. leucemii limfocitare	C. Caşexia
11. metastazare	D. HTA secundară
12. cancer pulmonar anaplazic	E. Monocitoza

Întrebări tip asociere simplă

13-14. Notaţi cu X modificările moleculare caracteristice fazelor de iniţiere şi progresie a cancerogenezei şi cu Y pe cele care sunt caracterisitce progresiei:

A. realizarea legăturilor covalente dintre epoxid şi fragmente reactive din ADN
B. policlonalitatea indusă de mutaţii spontane secundare proliferării intense
C. ineficienţa sistemelor de reparare şi excizie a AND
D. activarea kinazelor citoplasmatice de către promotori
E. aparitia fenotipului metastazant

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

Întrebări tip cauză-efect

La întrebările cu DEOARECE răspundeţi după următorul model:

A. Dacă ambele afirmaţii sunt adevărate şi între ele există o relaţie cauză-efect
B. Dacă ambele afirmaţii sunt adevărate, dar între ele nu există relaţie cauză-efect
C. Dacă prima afirmaţie este adevărată, iar a doua este falsă
D. Dacă prima afirmaţie este falsă, iar a doua este adevărată
E. Dacă ambele afirmaţii sunt false

15. Antioncogena *Rb* opreşte ciclul celular la nivelul punctului de restricţie S /G2 DEOARECE în formă nefosforilată ea sechestrează factorul de transcripţie E2F necesar pentru sinteza ADN.

16. Proteina p53 este un factor de transcripţie DEOARECE ea stimulează transcripţia genică pentru factor proapoptotic.

17. Substanţele co-carcinogene crează un avantaj selectiv de proliferare pentru celulele iniţiate de către carcinogeni DEOARECE ele stimulează kinaze citoplasmatice implicate în proliferarea celulară.

18. Creşterea indicelui apoptotic se corelează totdeauna cu grad redus de malignitate DEOARECE moartea celulară apoptotică este un mecanism antitumoral.

19. Un bolnav cu cancer de colon poate deceda prin sindrom de fibrinoliză secundară DEOARECE cancerele muco- secretante pot induce un sindrom de hipercoagulare.

20. Retrovirusurile rapid transformante determină rapid cancer DEOARECE activează o protooncogenă celulară.

Capitolul 7.

REACŢIA INFLAMATORIE

Răspunsul local al organismului la o agresiune

Acum 2000 de ani, în secolul I, Aurelius Celsius descria ţesuturile inflamate ca fiind fierbinţi, umflate, roşii şi dureroase. În latină, aceste semne sunt calor, tumor, rubor şi dolor. Un secol mai târziu, Galen a adăugat al cincilea semn al inflamaţiei, pierdera funcţiei (functio laesa).

DEFINIŢIE

Inflamaţia este răpunsul direct al ţesuturilor vii la noxe şi stimuli lezionali externi sau interni.

Inflamaţia este răpunsul direct al ţesuturilor vii la noxe şi stimuli lezionali externi sau interni. Inflamaţia interesează, în special, ţesuturile vascularizate şi ţesutul conjunctiv, unde apar o serie de modificări vasculare, umorale şi celulare. Scopul inflamaţiei este inactivarea, distrugerea şi izolarea agentului patogen, îndepărtarea toxinelor şi refacerea zonelor lezate. Refacerea structurii şi funcţiei afectate estę realizată prin procese reparative, care se asociază inflamaţiei. Clinic, se manifestă prin semnele cardinale: rubor, tumor, calor, dolor şi functio laesa, rezultând din intricarea complexă a unor leziuni tisulare locale cu procese reacţionale adaptative.

ETIOLOGIA INFLAMAŢIEI

Inflamaţia poate fi determinată de agenţi biologici, fizici sau chimici.

Inflamaţia poate să apară ca răspuns la orice agent care lezează sau distruge celulele sau ţesuturile. Inflamaţia poate fi determinată de microorganisme, traume fizice, leziuni termice, radiaţii, ţesuturi necrozate, reacţii imune.

CLASIFICAREA INFLAMAŢIEI

Inflamaţia poate fi clasificată în:

1) acută: procese de scurtă durată apărute ca răspuns la un singur episod lezional. Se caracterizează prin apariţia exudatului şi migrarea neutrofilelor si monocitelor

2) cronică: proces prelungit, în răspuns la o agresiune continuă sau repetată. Se asociază cu prezenţa limfocitelor şi macrofagelor, cu proliferarea vaselor sanguine şi a ţesutului conjunctiv în focarul inflamator.

3) granulomatoasă: formă specifică a inflamaţiei cronice care se dezvoltă ca răspuns la anumiţi agenţi cum ar micobacteriile şi fungii.

Scanned with OKEN Scanner

INFLAMAŢIA ACUTĂ

Inflamaţia acută este răspunsul imediat şi precoce (câteva minute, ore, zile) la un agent agresiv. Se caracterizează prin exudarea de lichid şi proteine plasmatice, precum şi prin migrarea leucocitelor, în special neutrofile, în ţesuturi.

Modificările majore din inflamaţia acută sunt:

- vasculare
- celulare
- metabolice

I. MODIFICĂRI VASCULARE

Fenomenele vasculare joacă un rol principal, deoarece cele două componente majore de luptă împotriva microbilor, anticorpii şi leucocitele sunt transportate de fluxul sanguin.

1) Modificări de calibru

a) În primul rând, are loc o vasoconstricţie de scurtă durată ca răspuns direct la agentul agresor. Se produce prin eliberarea de adrenalina, ca urmare a unui reflex de axon.

b) În al doilea rând, apare o vasodilataţie persistentă a arteriolelor şi deschiderea capilarelor în aria inflamată - hiperemia.

2) Modificări de flux

Se observă iniţial o curgere rapidă a sângelui ca urmare a vasodilataţiei. Apare, mai apoi, încetinirea curgerii ca urmare a pierderii de plasmă, ceea ce va duce la tulburarea fluxului axial prin creşterea vîscozităţii sângelui. Vasoconstricţia venulară, mediată de histamină şi serotonină, contribuie, de asemenea, la realizarea stazei în focarul inflamator.

3) Modificări de permeabilitate

Are loc o creştere a permeabilităţii vasculare în mai multe faze:

a) Faza imediată de scurtă durată

Această etapă implică în principal venulele şi se realizează prin endotelioconstricţia exercitată de histamină.

Creşterea permeabilităţii vasculare se realizează în mai multe faze: imediată de scurtă durată, imediată susţinută, tardivă prelungită.

b) Faza imediată susţinută

În această etapă, creşterea permeabilităţii se datoreşte lezării directe a endoteliului; durează de la producerea leziunii pînă cînd vasele lezate sunt trombozate sau reparate; sunt implicate venulele, arterioalele şi capilarele.

c) Faza tardivă prelungită

Începe la 2 - 12 ore după acţiunea agentului agresor şi durează mai multe ore şi chiar zile. În această etapă sunt implicate venulele şi capilarele şi poate fi datorată efectului direct al agentului agresor sau mediatorilor chimici ai inflamaţiei.

Scanned with OKEN Scanner

Mecanismele prin care se poate explica creşterea permebilităţii vasculare sunt leziunea vasculară directă, contracţia microfilamentelor celulelor endoteliale şi leziunea mediată de leucocoite.

Mecanisme care explică creşterea permeabilităţii:

a) Leziune vasculară directă

- letală, care determină descuamarea celulelor moarte;
- subletală, care determină modificări celulare şi separarea lor.

b) Contracţia microfilamentelor celulelor endoteliale sub influenţa mediatorilor chimici ai inflamaţiei.

c) Leziunea endotelială mediată de leucocite, leucocitele aderă la endoteliu şi eliberează specii toxice de oxigen şi enzime proteolitice.

Rezultatul creşterii permeabilităţii este formarea *exudatului.*

Exudatul conţine:

- fibrinogen
- componente ale sistemului complement;
- opsonine (CRP, anticorpi);
- agenţi terapeutici (antibiotice, antiinflamatoare).

Acumularea de fibrinogen la nivelul ţesuturilor lezate împiedică întinderea leziunilor şi favorizează procesele de reparare.

Fibrinogenul este important pentru formarea chegului de fibrină, realizând astfel o barieră între ţesuturile afectate şi cele sănătoase şi împiedicând pierderea de sânge. Totodată fibrina realizează un suport pe care ţesuturile pot fi mai departe reparate şi pe care se dezvoltă noi capilare (angiogeneză). În final, cheagul trebuie să fie eliminat, iar acest proces este controlat de plasmină, care realizează fibrinoliza.

Exudatul contribuie la realizarea semnelor locale ale inflamaţiei, fiind responsabil de tumefierea ariei inflamate. Creşterea presiunii în ţesuturi poate participa la producerea durerii.

II. MODIFICĂRI CELULARE

Leucocitele ajung în focarul inflamator, urmând o serie de etape:

1) marginaţia, rostogolirea şi aderarea, la nivelul lumenului vascular;
2) diapedeza, prin care străbat endoteliul;
3) migraţia în ţesutul interstiţial spre stimulul chemotactic;
4) fagocitoza;
5) eliberarea produşilor leucocitari.

1) Marginaţia, rostogolirea si aderarea

În etapa de stază a hiperemiei, circulaţia sîngelui se încetineşte, iar leucocitele se aşează la periferia fluxului sanguin, de-a lungul suprafeţei endoteliului (marginaţie). În final, leucocitele aderă de endoteliu şi îl tapetează (pavimentare).

Aderarea leucocitelor la endoteliu se realizeaza prin legarea moleculelor de adeziune complementare de pe leucocite şi

Scanned with OKEN Scanner

Ca urmare a stazei, leucocitele se distribuie spre periferia fluxului sanguin (*marginaţie*) şi aderă la endoteliu (*pavimentare*).

suprafeţele endoteliale. Expresia şi afinitatea moleculelor de adeziune este modulată de mediatorii chimici ai inflamaţiei.
Cei mai importanţi receptori de adeziune implecaţi în inflamaţie sunt:

- selectinele
- imunoglobulinele
- integrinele

Selectinele sunt de tip E (sintetizate de endoteliu), P (sintetizate de endoteliu şi plachete) şi L (sintetizate de leucocite). Imunoglobulinele sunt produse de celulele endoteliale activate, cele mai importante fiind: ICAM –1 (intercellular adhesion molecule-1) şi VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule-1). Integrinele sunt sintetizate de leucocite şi permit cuplarea cu imunoglobulinele endoteliale; integrinele β1 (VLA-4) se leagă de moleculele de adeziune endoteliale VCAM-1, iar integrinele β2 (LFA-1 şi MAC-1) se leaga de moleculele de adeziune endoteliale ICAM-1.

Mecanismele aderarării şi migrării

Redistribuirea moleculelor de adeziune la suprafaţa celulară

Selectina P din granulele intracitoplasmatice Weibel-Palade este redistribuită la suprafaţa celulelor endoteliale, sub acţiunea mediatorilor chimici, cum ar fi histamina, trombina şi factorul activator al plachetelor (PAF). Acest proces durează câteva minute şi stă la baza fenomenului de rostogolire.

Inducerea moleculelor de adeziune la suprafaţa endoteliului

Unii mediatori ai inflamaţiei şi în special citokinele (IL-1 şi TNF-α) induc sinteza şi exprimarea la suprafaţă a moleculelor de adeziune. Acest proces, care necesită sinteza proteinelor, apare evident dupa 1-2 ore de la agresiune. Selectina E, care normal nu este prezentă în endoteliu apare după 4-6 ore, şi permite legarea neutrofilelor prin receptorul sialilat Lewis X. De asemenea, citokinele cresc expresia ICAM-1 şi VCAM-1, care în mod normal se găsesc în cantităţi mici în endoteliu.

Mecanismele prin care se realizează aderarea sunt: redistribuirea moleculelelor de adeziune la suprafaţa celulară, inducerea şi exprimarea la suprafaţa celulară a moleculelor de adeziune şi creşterea afinităţii de legare.

Creşterea afinităţii de legare

Acest mecanism este în special important pentru legarea integrinelor. Neutrofilele sunt activate de factorii chemotactici sau alţi stimuli, şi ca urmare se produce o modificare conformaţională a integrinelor care permite cuplarea lor de imunoglobulinele de adeziune endoteliale.
Interacţinea dintre LFA-1 şi ICAM-1 realizează aderarea fermă a leucocitelor de endoteliu, etapă care precede procesul de leucodiapedeză.

Etapele aderării sunt:

- aderarea rapidă şi relativ slabă (rostogolirea), în care sunt implicate selectinele P, E si L.

Scanned with OKEN Scanner

- creşterea avidităţii integrinelor prin activarea leucocitelor
- legarea stabilă la endoteliu pe cale integrinelor β2.

2) Diapedeza

La nivelul venulelor, leucocitele emit pseudopode şi trec de-a lungul joncţiunilor endoteliale, fără să fie acomapniate de trecere de plasmă.

Leucodiapedeza leucocitară se produce predominant în venule. Leucocitele emit pseudopode şi trec de-a lungul joncţiunilor endoteliale, fără să se acompanieze de trecere de plasmă. Unele molecule homofilice de adeziune (molecule de adeziune care se leaga una de alta) prezente în joncţiunea intercelulară ar putea fi implicate în acest proces (ex. molecule de adeziune PECAM-1).

După traversarea joncţiunilor endoteliale, leucocitele sunt întîrziate tranzitoriu de către membrana bazală, pe care o străbat mai apoi, probabil prin producerea de colagenaze.

In inflamaţia acută, neutrofilele predomină în infiltratul inflamator în primele 6-24 ore, iar apoi sunt înlocuite de monocite, în 24-48 ore. Această succesiune este explicată prin activarea diferitelor perechi de molecule de adeziune şi prin diferiţii mediatori chimici, în funcţie de fazele inflamaţiei.

În plus, neutrofilele au o viaţă scurtă, se dezintegrază şi dispar după 24 - 48 ore, pe cînd monocitele trăiesc mai mult.

3) Migraţia

Direcţionarea leucocitelor spre locul inflamaţiei se realizează printr-un gradient chimic. Atât substanţe endogene cât şi exogene pot fi chemotaxine.

Agenţii chemotactici endogeni sunt:

<u>a. Derivaţi plasmatici</u>

- Componentele sistemului complement, (C_{5a}, C_{567});
- Sistemul kininic (kalicreina)
- Sistemul fibrinolitic (produsele de degradare a fibrinei)

Direcţionarea leucocitelor spre locul inflamaţiei se realizează printr-un gradient chimic realizat de chemotaxine.

<u>b. Derivaţi celulari</u>

- Leukotrienele (B_4);
- Citokine (IL-8)

<u>c. Produşi de distrugere tisulară</u>

- fragmente rezultate prin digestia parţială a colagenului, elastinei etc.

Agenţii chemotactici exogeni sunt:

<u>a. Factori bacterieni</u>

- produse bacteriene (lipide şi proteine)
- proteaze care clivează C_5

Mecanismul chemotaxiei

Legarea agentului chemotactic de receptorii specifici de pe suprafaţa membranei leucocitare determină activarea fosfolipazei C (mediată prin proteinele G), ceea ce duce la

Scanned with OKEN Scanner

Legarea agentului chemotactic de receptorii specifici de pe suprafaţa membranei leucocitare determină activarea fosfolipazei C şi formarea de IP3 şi DAG. Prin aceasta, calciul celular creşte şi iniţiază contracţia elementelor responsabile de mişcarea celulară.

hidroliza fosfatidil inozitol-4,5-difosfatului (PIP_2) la inositol-1,4,5-trifosfat (IP_3) şi diacilglicerol (DAG). Prin acesta, calciul intracelular creşte şi iniţiaza contracţia elementelor responsabile de mişcarea celulară. Leucocitele se deplasează prin emiterea unui pseudopod, care propulseaza restul celulei în direcţia extensie. In interiorul pseudopodului se găseşte o reţea de filamente compuse din actină şi elemente contractile de miozină. Interacţiunea miozinei cu actina este controlată de acţiunea calciului intracelular şi inozitoltrifosfatului asupra unui număr de proteine de reglare a actinei.

În plus, mulţi factori chemotactici, mai ales în concentraţii crescute, produc activarea leucocitelor. Activarea leucocitelor poate fi produsă de fagocitoză şi de complexele Ag – Ac şi include următoarele:

Activarea celulară presupune producerea de metaboliţi ai acidului arahidonic, degranularea şi secreţia lizozomilor, modelarea moleculelor de adeziune.

- Producerea de metaboliţi ai acidului arahidonic, datorită activării fosfolipazei A de către DAG şi creşterea Ca^{2+} intracelular.
- Degranularea şi secreţia lizozomilor, precum şi activarea arderii oxidative. Sunt induse prin activarea proteinkinazei mediată de DAG. Activarea fosfolipazei D de catre calciului intracelular contribuie la acumularea susţinută de DAG.
- Modelarea moleculelor de adeziune leucocitare. Anumiţi chemoatractanţi produc creşterea expresiei si creşterea afinităţii de legarea a integrinelor.

4) Fagocitoza

Cuprinde trei faze:

1. recunoaşterea şi ataşarea de particula ce urmează să fie ingerată;
2. ingerarea, cu formarea vacuolei fagocitare;
3. degradarea materialului ingerat.

<u>1. Recunoaşterea şi ataşarea</u>

Multe microorganisme nu sunt recunoscute pînă cînd nu sunt acoperite cu factorii naturali denumiţi *opsonine*.

Principalele opsonine sunt:

Fagocitoza se realizează prin mecanisme opsonice şi non-opsonice.

- Fragmentul Fc al imunoglobulinei G
- C_{3b}

Fagocitoza se realizează şi printr-un *mecanism non-opsonic*, deoarece leucocitele pot recunoaşte lipopolizaharidele bacteriene.

<u>2. Ingerarea</u>

Leucocitele prezintă receptori pentru fragmentul Fc ($Fc\gamma R$) şi pentru C_{3b}. Ele emit pseudopode care înconjoară complet particula realizând un fagazom creat din membrana celulară.

Scanned with OKEN Scanner

Fagozomul fuzionează cu granulele lizozomale formând fagolizozomul.

3. Degradarea

Degradarea bacteriilor se realizează prin mecanisme dependente de oxigen şi independente de oxigen.

Distrugerea bacteriilor se realizează prin 2 mecanisme:

a. mecanism dependent de oxigen

Generarea metaboliţilor oxigenului este datorată unei oxidaze (NADPH oxidază) care oxidează NADPH şi rezultă ionul superoxid $O_2^{\bullet-}$. Ionul superoxid este aproximativ convertit în apă oxigenată (H_2O_2). Apa oxigenată reacţionează cu mieloperoxidaza, formând un complex puternic oxidativ. Acest complex reacţionează cu un cofactor, cum ar fi ioni de halogen (Cl) sau tiocianaţi, pentru a forma un agent antimicrobian puternic.

b. mecanismul independent de oxigen

- mediul acid de la nivelul fagolizozomului rezultat prin formarea de acid lactic
- lactoferina, o proteină ce leagă fierul şi care este prezentă în granulaţiile specifice ale neutrofilelor; sechestrează fierul liber, prevenind creşterea microorganismelor ingerate;
- proteina bazică majoră (MBP), o proteină cationică prezentă în eozinofile
- proteine cationice granulare (BPI, defensine). Proteina bactericidă BPI (bacterial permebility-increasing protein) face parte din familia perforinelor şi este foarte toxică pentru bacteriile gram negative. Defensinele sunt citotoxice pentru un spectru larg de bacterii, fungi şi unii virusuri. Toxicitatea se datorează permebilizării membranei celulelor ţintă.
- proteazele, cum ar fi elastazele şi catepsina G, hidrolizează proteinele din învelişul celular al bacteriilor. Totodată, aceste proteaze pot distruge şi şesuturile proprii (elastina din peretele vaselor, proteoglicanii, colagenul, ligamente, cartilagii).

5. Eliberarea produşilor leucocitari

Modificările membranare care se produc la nivelul neutrofilelor şi monocitelor în timpul chemotaxiei şi fagocitozei determină eliberarea unor produşi nu numai în fagolizozom, dar şi în spaţiul extracelular.

Produşii leucocitari eliberaţi în timpul fagocitozei amplifică leziunile agentului agresor.

Cele mai importante substanţe eliberate sunt:

- enzime lizozomale
- metaboliţi activi derivaţi din oxigen
- produşi ai metabolismului acidului arahidonic (prostaglandine şi leucotriene)

Aceşti produşi amplifică leziunile agentului agresor. Astfel, persistenţa unui infiltrat leucocitar poate fi nociv şi acest

Scanned with OKEN Scanner

mecanism stă la baza multor afecţiuni cum ar fi artrita reumatoidă sau unele forme de boli pulmonare.

MODIFICĂRI METABOLICE

Metabolismul proteic

La nivelul focarului inflamator apar fenomene de autoliză şi se intensifică catabolismul proteinelor. Se produc produc în exces polipeptide, globuline, nucleoproteine, glicoproteine, lipoproteine şi aminoacizi.

În plan sistemic apar modificări ale proteinelor plasmatice in sensul creşterii sau scăderii, proteinele care se modifică în cursul inflamaţiei purtând numele de "proteine de fază acută". Proteinele de fază acută sunt:

pozitive (cele care cresc), cum ar fi:

- fibrinogenul
- proteina C reactivă (CRP)
- haptoglobina
- α_1 glicoproteina acidă (orososmucoidul)
- α_1 antitripsina
- ceruloplasmina
- proteina serică amiloidă A (SAA)

negative (cele care scad), de exemplu:

- albumina;
- prealbumina;
- transferina.

Macrofagele activate de către agentul inflamator secretă citokine: IL-1, TNFα şi IL-6. Aceste citokine sunt responsabile de răspunsul sistemic al reacţiei inflamatorii: febră, leucocitoză, secreţie de ACTH, sinteza hepatică a proteinelor de fază acută.

<u>Sinteza APP</u>:

Macrofagele activate de către agentul inflamator secretă mediatori de natura proteică numiţi citokine ale reacţii inflamatorii: interleukina 1 (IL-1), factorul necrozant tumoral (TNFα) şi interleukina 6 (IL-6). Aceste citokine sunt responsabile de răspunsul sistemic al reacţiei inflamatorii: febră, leucocitoză, secreţie de ACTH, sinteza hepatică a proteinelor de fază acută. Glucocorticoizii şi factorii de creştere (insulina, fibroblast growth factor, TGF β) sunt, de asemenea implicaţi în sinteza proteinelor de fază acută.

APP prezintă următoarele funcţii: antiprotează, de epurare a constituenţilor din liza celulelor, de refacere celulară, de neutralizarea moleculelor toxice, de interacţiune celulară.

<u>Funcţiile APP:</u>

Antiprotează: inactivarea enzimelor de origine leucocitara (elastina şi catepsina G)

- α_1 antitripsina (α_1 AT + El→ α_1AT... El)
- α_1 antichimotripsina (α_1 AChy → α_1 Achy... CG)

Epurarea constituentilor din liza celulelor

- Proteina C reactivă (CRP): opsonină nonspecifică (bacterii, membrane celulare lizate)

Scanned with OKEN Scanner

- Haptoglobina: Hb + Hp→ Hp-Hb
- Proteina amiloidă serică A: evacuarea colesterolului şi fosfolipidelor macrofagice (HDL_3 inflamatorie)

Refacerea celulară
- Fibrinogen: matricea de fibrină serveşte de ancorare pentru numeroase suporturi biochimice (α_1 AT, α_1 AChy)
- α_1 glicoproteina acidă: favorizează creşterea fibroblaştilor şi se fixează pe colagen

Neutralizarea moleculelor toxice
- Hb (haptoglobina)
- radicalii liberi de oxigen (ceruloplasmina)

Interacţiune celulara
CRP interacţionează cu PMN (receptorul FcR) şi cu macrofagele (receptorul FcγR)

Metabolismul lipidic

Creşte catabolismul lipidelor cu acumularea fosfolipidelor, colesterolului şi trigliceridelor. Ulterior se acumulează şi produşi ai metabolismului intermediar: acizi graşi şi corpi cetonici.

Metabolismul glucidic

Se desfăşoară predominant în anaerobioza , ceea ce determină acumularea de acid piruvic şi acid lactic, cu producerea acidozei în focarul inflamator.

Apa şi sărurile minerale

Proteoliza ţesutului creşte puterea de imbibiţie a coloizilor şi fixează o cantitate mai mare de apă, ceea ce duce la edem.

Hipoxia şi acidoza din focarul inflamator favorizează ieşirea K^+ din celule.

Echilibrul acido-bazic

Degradarea glucozei în condiţii de anaerobioză conduce la acumulare de acid lactic şi scăderea pH-ului în focarul inflamator.

Efectele acidozei:
- menţine vasodilataţia
- creşte permeabilitatea
- chemotactism pentru neutrofile
- stimulează activitatea fibroblaştilor
- excita terminaţiile nervoase libere

Scanned with OKEN Scanner

MEDIATORII CHIMICI AI INFLAMAŢIEI

Pot provenii din plasmă sau din celule.

I. Mediatori derivaţi din plasmă (proteaze plasmatice)
1. Sistemul complement
2. Sistemul kininic
3. Sistemul coagulant – fibrinolitic

II. Mediatori derivaţi din celule
Preformati:
1. Amine vasoactive
2. Enzime lizozomale

b. Sintetizaţi *de novo*:
1. Mediatorii lipidici
   - Metaboliţii acidului arahidonic
   - Factorul activator al plachetelor (PAF)
2. Citokine
3. Oxidul nitric (NO)
4. Radicalii liberi de oxigen

I. MEDIATORI DERIVAŢI DIN PLASMĂ (PROTEAZE PLASMATICE)

1. Sistemul complement

Sistemul complement participă la inflamaţie prin: citoliză, anafilatoxie, chemotaxie, coagularea sângelui, aderenţă imună, activitate kininică.

Sistemul complement reprezintă principalul efector al răspunsului imun umoral, realizând:
- citoliza
- producerea de substanţe active biologic care cresc permeabilitatea vasculară, cresc marginaţia leucocitară şi favorizează fagocitoza
- activarea coagulării şi fibrinolizei

Componentele complexului sunt numerotate de la C_1 la C_9. Activarea sistemului complement se realizează prin complexele antigen – anticorp (tip Ig G sau Ig M) – calea clasică, prin carbohidraţi – calea lectinică sau prin activarea componentei C_3 de către endotoxine, agregate de IgA, Ig E, etc. – calea alternativă.

Activităţile sistemului complement

Activităţile sistemului complement în inflamaţie sunt:

Citoliză

Componeneta C8 a complexului de atac membranar C5-9 pare a fi responsabilă de citoliză. Acţiunea acestui factor s-ar realiza prin activarea unei fosfolipaze sau prin producerea unui defect meembranar ca urmare a inserţiei proteinelor complexului în membrană.

Scanned with OKEN Scanner

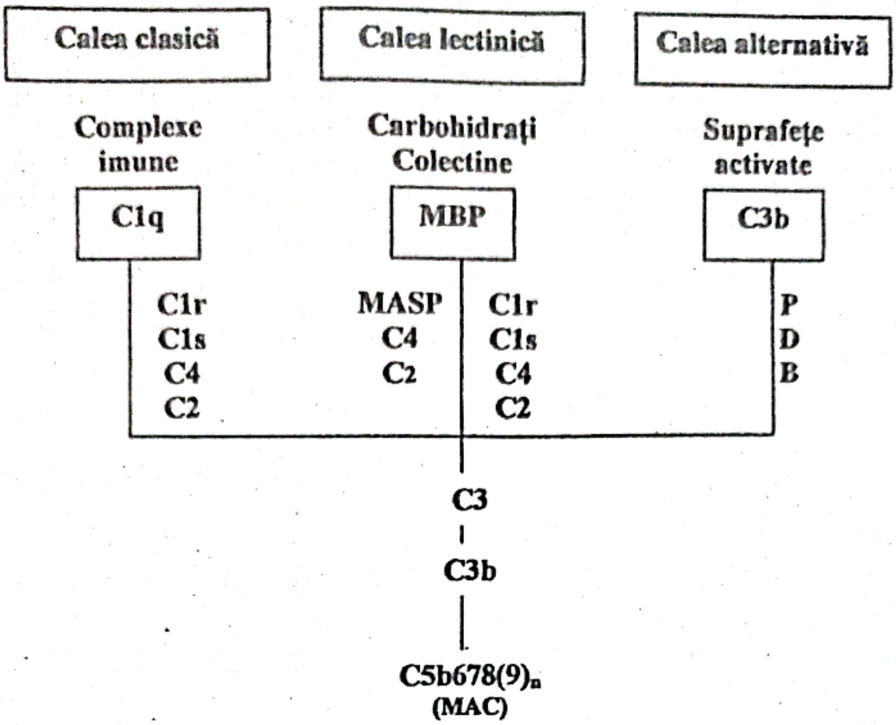


Fig. 1. Căile de activare ale sistemului complement

Anafilatoxie

C3a şi C5b determina degranularea mastocitelor şi plachetelor cu eliberarea de histamină.

Chemotaxie

C3a, C5a şi C567 au efect chemotactic asupra polimorfonuclearelor neutrofile, eozinofile şi monocitelor.

Moleculele C3b opsonizează bacteriile şi membranele celulare permiţand aderarea polimorfonuclearelor şi macrofagelor pe calea receptorului pentru C3b.

Aderenţă imună

Moleculele C3b opsonizează bacteriile şi membranele celulare permiţand aderarea polimorfonuclearelor şi macrofagelor pe calea receptorului pentru C3b. Această aderenţă imună facilitează opsonizarea şi permite distrugerea celulelor acoperite cu molecule C3b prin eliberarea de enzime citotoxice în interiorul fagolizozomului.

Activitate kininică

C2b prezintă activitatea kinin-like ducand la creşterea permeabilităţii vasculare.

Coagularea sangelui

Activarea plachetară de către C3b, precum şi liza plachetelor de către C567, ceea ce conduce la activarea factorului XII, pot iniţia coagularea sângelui.

Scanned with OKEN Scanner

Tabel. I. Rolul complementului în inflamaţia acută

Componentele complementului	Activitatea
C5a, C3a, C4a	Creşterea permebilităţii vasculare Contracţia muşchilor netezi Degranularea mastocitelor şi bazofilelor
C5a	Activarea neutrofilelor şi chemotaxie Stimularea producerii de prostaglandine şi leucotriene
C3a, C4b	Opsonizarea bacteriilor şi complexelor imune favorizând fagocitoza
C3b, C5a, C1q	Liza bacteriilor şi corpilor străini
C3b	Solubilizarea complexelor imune circulante
C2b	Activitate kinin-like

Fracţiile C3 şi C5 sunt cei mai importanţi mediatori ai inflamaţiei, fiind implicaţi în: creşterea permeabilităţii vasculare, degranularea mastocitelor, activarea neutrofilelor şi chemotaxie, opsonizarea şi liza bacteriilor.

Astfel, dintre componentele sistemului complement C_3 şi C_5 sunt cei mai importanţi mediatori. Ei pot fi activaţi de o serie de enzime proteolitice prezente în exudatul inflamator. Acestea include plasmina şi enzimele lizozomale eliberate de neutrofile. Astfel, efectul chemotactic al complementului exercitat de neutrofile realizează un ciclu de perpetuare a migrării neutrofilelor.

B. Sistemul kininic

Bradikinina este un important mediator al inflamaţiei realizând creşterea permeabilităţii vasculare, vasodilataţie arteriolară, vasoconstricţie venulară, durere.

Sistemul kininic este compus din polipeptide cu 8-10 aminoacizi si este prezent în plasmă ca precursori inactivi, numiţi kininogene. Activarea sistemul kininic este realizată prin enzime prezente atat în plasmă cât şi în ţesuturi, kininogenaze. Principala enzimă plasmatică care are această proprietate este kalicreina, care este generată prin acţiunea fie a factorului XII activat, fie a plasminei asupra prekalicreinei.

Cel mai important factor al sistemului kininic este bradikinina (9 aminoacizi).

Bradikinina are următoarele acţiuni:

- creşte permeabilitatea vasculară
- vasodilataţie arteriolară
- vasoconstricţie venulară
- durere.

Acţiunea bradikininei este de scurtă durată fiind repede inactivată de o enzimă numită kinază.

Scanned with OKEN Scanner

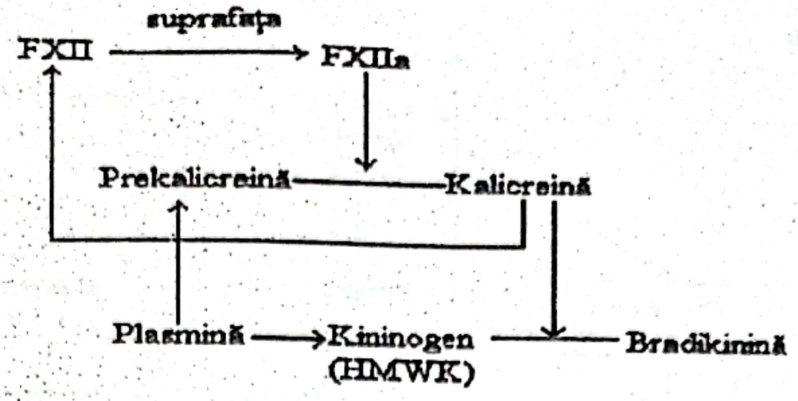


Fig. 2. Interacţiunile dintre sistemele kininic şi fibrinocoagulant

C. Sistemul coagulant - fibrinolitic

Factorul XII (Hageman) este activat de:

- **Contactul cu suprafeţele încărcate negativ, incluzînd colagenul denudat**
- **Complexele Ag – Ac**
- **Endotoxinele bacteriene**
- **Enzimele lizozomale**
- **Kalicreină, HMWK**

Principalul mediator al sistemului coagulant-fibrinolitic este plasmina, care conduce la formarea produşilor de degradare a fibrinei, activează C3, transformă kininogenele în kinine.

F_{XII} activat induce o cascadă de activări enzimatice ce au ca rezultat transformarea fibrinogenului în fibrină. În acest proces rezultă fibrinopeptide care au rol de creştere a permeabilităţii vasculare şi rol chemotactic pentru leucocite.

Trombina are, de asemenea, proprietăţi inflamatorii, incluzînd: aderenţa leucocitară şi proliferarea fibroblaştilor.

Principalul mediator al sistemului fibrinolitic implicat în inflamaţie este plasmina. Activarea plasminei din plasminogen este realizată de F_{XII} activat sau de kalicreină.

Plasmina intervine în inflamaţie prin:

- **degradarea fibrinei şi producerea compuşilor de degradare a fibrinei (PDF) care cresc permeabilitatea vasculară şi au rol chemotactic**
- **activează C_3**
- **transformă kininogenele în kinine**
- **transformă prekalicreina în kalicreină**

Scanned with OKEN Scanner

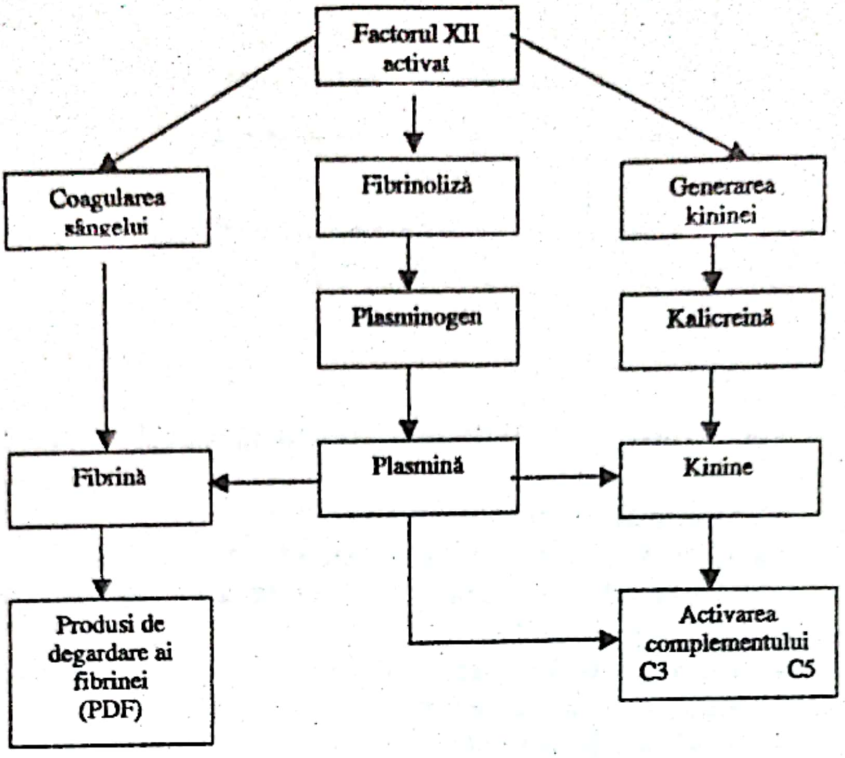


Fig. 3. Interacţiunile sistemelor fibrinocoagulant, kininic şi complement

Există o interrelaţie între sistemul coagulant şi celelalte enzime plasmatice.

Există o interrelaţie între sistemul coagulant şi celelalte enzime plasmatice. Activarea sistemului de coagulare prin contactul cu suprafeţele (activarea factorului Hageman), promovează şi generarea de activator al plasminogenului, care este implicat în fibrinoliză. Factorul Hageman poate iniţia, de aemenea, şi formarea de kalicreină, ceea ce duce la formarea de kinine. Kininele acţionează în mod direct asupra complementului, determinând clivarea peptidelor C3 şi C5. Scindarea fibrinogenului de către plasmină conduce la formarea unor fibrinopeptide care potenţiază acţiunea bradikininei.

II. MEDIATORI DERIVAŢI DIN CELULE PREFORMAŢI

Mediatorii preformaţi se află depozitaţi în granulele secretorii şi sunt secretaţi după activarea celulei. Aceţia includ aminele vasoactive, precum şi enzimele lizozomale.

Amine vasoactive

Histamina este prezentă în mastocite, bazofile şi plachete. Degranularea mastocitelor are drept cauze:

Scanned with OKEN Scanner

- Leziuni fizice (traumatisme, frig, cald);
- Reacţii imune (Ig E);
- C_{3a} sau C_{5a}
- Citokine (IL-1, IL-8)

Histamina şi *serotonina* aparţin aminelor vaso-active şi au ca efecte vasodilata-ţia arteriolelor, vasoconstricţia venulelor şi creşterea permeabilităţii venulelor

Efectele histaminei:
- Vasodilataţia arteriolelor;
- Vasoconstricţia venulelor;
- permeabilităţii venulelor (prin endotelioconstricţie la nivel venular)
- chemotaxie pentru eozinofile

Serotonina este prezentă în mastocite, plachete, celule enterocromafine.
Este eliberată în aceleaşi condiţii ca şi histamina.
Efectele serotoninei:
- Vasoconstricţie venulară , ceea ce conduce la creşterea presiunii în sistemul capilar

Enzime lizozomale

Enzimele lizozomale determină creşterea permeabilităţii vasculare, chemotaxie şi leziuni tisulare.

Sunt eliberate prin distrugerea leucocitelor sau sunt secretate prin diferite mecanisme.
Granulocitele conţin în granulaţiile specifice: lactoferină, lizozim, fosfatază alcalină, componenţi ai NADPH oxidazei; iar în granulaţiile azurofile conţin mieloperoxidază, lizozim, defensine, proteaze neutre (elastaze, colagenaze), proteaze acide.
Monocitele şi macrofagele conţin în granulaţiile lor hidrolaze acide, colagenaze, elastaze, factor activator al plasminogenului.
Efectele enzimelor lizozomale sunt:
- Creşterea permeabilităţii vasculare
- Chemotaxie
- Leziuni tisulare

Enzimele lizozomale sunt inactivate de antiproteaze, cum ar fi: α1-antitripsina (inhibitor al elastazei neutrofileleor), α2-macroglobulina, etc.

SINTETIZAŢI DE NOVO

Aceştia sunt deseori absenţo în celula în repaus, dar sunt produşi, în mod carcteristic, în timpul activării celulare. Sunt reprezentaţi, în special, de metaboliţii acidului arahidonic, factorii de activare plachetară, citokine, oxidul nitric şi radicalii liberi de oxigen.

1. MEDIATORI LIPIDICI

Constituienţii majori ale membranelor celulare sunt fosfolipidele. Fosfolipazele celulare, în special fosfolipazele A_2 şi

Scanned with OKEN Scanner

C, sunt activate în timpul inflamaţiei şi determină distrugerea fosfolipidelor până la acid arahidonic. Plachetele produc un grup de mediatori lipidici numiţi factori de activare polachetară (platelet-activating factors- PAFs).

a. Metaboliţii acidului arahidonic

Acidul arahidonic (AA) este principalul constituent al fosfolipidelor membranelor celulare şi este eliberat prin acţiunea enzimei fosfolipaza A_2.

Metabolizarea AA se realizează pe două căi:

- Pe calea ciclooxigenazei rezultă prostaglandine;
- Pe calea lipooxigenazei rezultă leucotriene şi lipoxine.

Prostaglandinele

Includ: Pg E_2, Pg D_2, Pg $F_{2\alpha}$,PgI_2 (prostaglandine) şi tromboxanul (TxA_2).

Prostaglandinele au efect vasodilatator, iar tromboxanul determină vasoconstricţie şi agregare plachetară.

- Pg E_2, Pg D_2, Pg $F_{2\alpha}$ - vasodilataţie; potenţează defectul de creştere al permeabilităţii realizat de histamină şi bradikinină.
- PgI_2 – vasodilataţie
- TxA_2 – vasoconstricţie şi agregare plachetară

Aspirina inhibă ciclooxigenaza şi astfel producerea de prostaglandine.

Prostaglandinele sunt implicate şi în producerea febrei şi durerii în inflamaţie.

Leucotrienele

Leucotrienele C4, D4 şi E4 au acţiune vasoconstrictoare şi determină creşterea permeabilităţii vasculare. LB4 are efect chemotactic

5-lipooxigenaza este o enzima predominanta in neutrofile si metabolitii derivati prin acţiunea sa sunt 5-HETE (carea au un efect chemotactic pentru neutrofile), care sunt convertite în leucotriene.

- C4, D4, E4: vasoconstricţie, bronhoconstricţie, creşterea permeabilităţii vasculare
- B4 : aderarea leucocitelor la peretele venular, efect chemotactic.

Lipoxinele

LXA4 şi LXB4 stimulează modificările în microcirculaţie. LXA4 induce dilataţie arteriolară şi reglează acţiunea vasoconstrictivă a leucotrienlor. LXA4 poate bloca acţiunea chemotactică asupra neutrofilelor a LTB4.

Scanned with OKEN Scanner

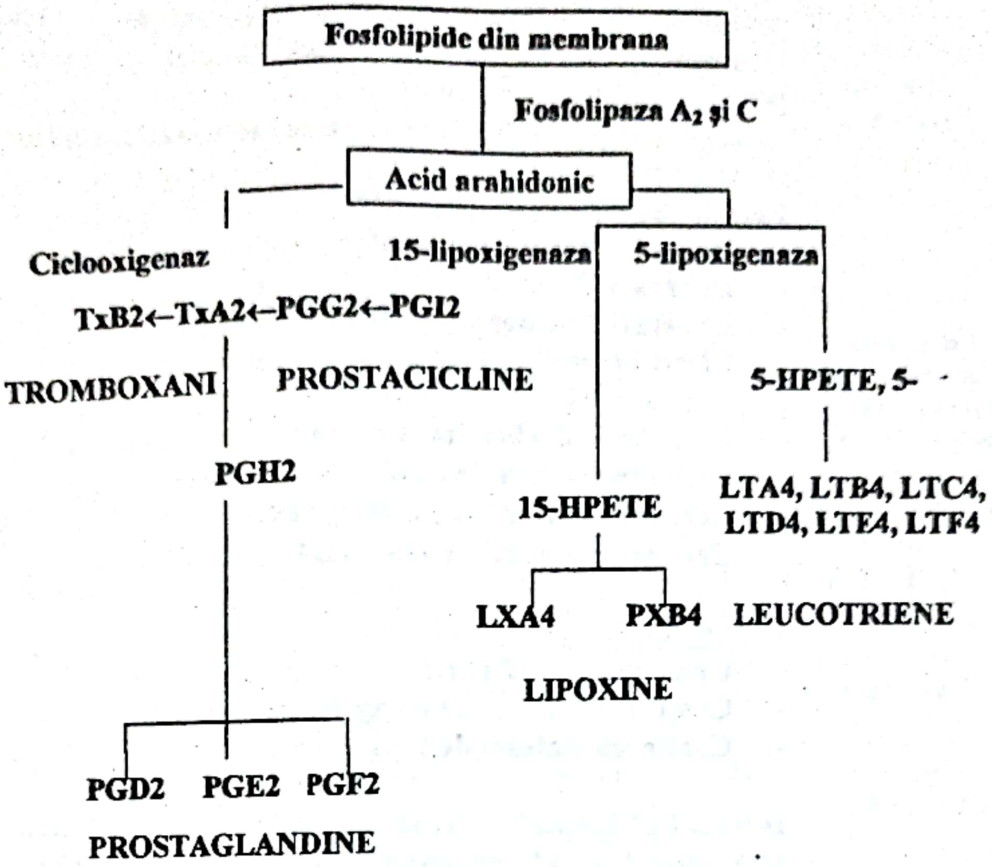


Fig. 4. Metaboliţii acidului arahionic

b. PAF (Platelet-activating factor)

PAF este un alt mediator derivat din fosfolipidele membranelor celulare, prin activarea unor fosfolipaze.

PAF determină vasodilataţie, creşterea permeabilităţii vasculare, aderarea leucocitelor la endoteliu.

PAF determină:

- stimulare plachetară
- vasodilataţie
- creşterea permebilităţii vasculare
- aderarea leucocitelor la endoteliu
- chemotaxie
- degranulare şi intensificarea proceselor oxidative

2. CITOKINELE

Cele mai importante citokine implicate în inflamaţie sunt: IL-1, TNF-α, Il-6 şi IL-8.

Cele mai importante citokine implicate în inflamaţie sunt: IL-1, TNF-α, Il-6 şi IL-8.

Sursa acestor citokine este reprezentată de macrofage, limfocite T, celule endoteliale şi alte celule. Aceste celule produc citokine după stimularea prin endotoxine sau complexe imune. IL-1, TNF-a şi IL-6 sunt implicate în reglarea reacţiei febrile. Aceste citokine mediază febra prin inducerea PGE2. În acelaşi timp, IL-1 şi IL-6 pot acţiona la nivelul axului adrenal generând hormon adrenocorticotrop (ACTH) şi, în consecinţă, induc

Scanned with OKEN Scanner

producerea de cortizol. Astfel, se realizează un control de tip feedback, deoarece corticosteroizii inhibă expresia genelor pentru citokine.

Efectele IL-1 şi TNF-α se reflectă în inducerea reacţiilor de fază acută, la mai multe nivele:

IL-1 şi TNF-α determină reacţii de fază acută, efecte endoteliale şi efecte fibroblastice.

Reacţii de fază acută
- Febra, somnolenţa, inapetenţa
- Eliberare de ACTH
- Eliberarea de neutrofile în circulaţie
- Efecte hemodinamice ale şocului septic

Efecte endoteliale
- Creşterea aderării leucocitare
- Crşterea sintezei de PgI2
- Creşterea activităţii procoagulante
- Cresterea sintezei de IL-1, IL-8, IL-6, TNF-α

Efecte fibroblastice
- Creşterea proliferării
- Creşterea sintezei de colagen
- Creşterea sintezei de PgE

IL-8 sunt secretate de macrofagele activate şi realizează chemotaxia şi activarea neutrofilelor.

Il-8 sunt polipeptide mici secretate de macrofagele activate şi de alte celule (ex. celulele endoteliale), care realizează chemotaxia şi activarea neutrofilelor, şi în mai mică măsura are efect asupra monocitelor şi eozinofilelor. IL-8 aparţin unei clase de proteine mici numite chemokine, care include şi factorul plachetar 4 (PF4), care este chemoatractant pentru neutrofile, monocite şi eozinofile, dar are şi efect de elberare a histaminei din mastocite; proteina chemotactica pentru monocite (MCP-1), substanţă care efect chemotactic şi de activator al monocitelor; şi RANTES, care sunt chemotactice pentru timocite. Chemokinele se leagă dc receptori specifici, aprţinînd familiei serpentinelor.

NO este un gaz solubil produs de celulele endoteliale, macrofage şi neuroni specifici. NO produs de macrofage acţionează ca un radical liber şi determină vasodilataţie.

4. Oxidul nitric (NO)

Este un gaz solubil care este produs nu numai de celulele endoteliale dar şi de macrofage şi neuroni specifici din creier. Este sintetizat din L-arginină, oxigen molecular şi NADPH de către enzima nitric oxid sintetaza (NOS). Sunt două tipuri de NOS. În celulele endoteliale şi neuroni, NOS este prezentă constituţional şi poate fi rapid activată prin creşterea ionilor de calciu intracitoplasmatici în prezenţa calmomodulinei. Influxul de calciu în aceste celule duce la o sinteză rapidă de NO. Din contra, în macrofage, NOS este indusă, când macrofagele sunt activate de către citokine (ex. interferon γ) sau alte substanţe; nu este necesară crşterea calciului intracelular.

Scanned with OKEN Scanner

Pe lângă relaxarea muşchilor netezi vasculari, NO joacă şi alte roluri importante în inflamaţie. NO produs de macrofage, acţionând ca un radical liber, este citotoxic pentru anumiţi microbi. Poate reacţiona cu ionul superoxid pentru a forma foarte puternicul oxidant dioxidul de azot şi foarte reactivul radical hidroxil. Producţia necontrolată de NO de către macrofagele activate în şocul septic poate duce la o vasodilataţie periferică masivă.

5. Radicalii liberi de oxigen

Radicalii liberi sunt implicaţi în lezarea celulelor endoteliale, conducând la creşterea permeabiltăţii vasculare, şi distrugerea matricei extracelulare, prin inactivarea antiproteazelor.

Aceşti metaboliţi pot fi eliberaţi extracelular de către leucocite după ce acestea au fost expuse la agenţi chemotactici, complexe imune, ceea ce iniţiază fagocitoza. Producţia radicalilor liberi de oxigen este dependentă de activarea sistemului oxidativ al NADPH şi generarea de superoxid. Superoxidul la rândul lui este convertit la apă oxigenată, radical hidroxil şi prin combinarea cu oxidul nitric, la derivaţii toxici de NO.

Radicalii liberi sunt implicaţi în următoarele procese:

- Lezarea celulelor endoteliale, ceea ce duce la creşterea permeabilităţii vasculare.
- Inactivarea antiproteazelor, cum ar fi anti-tripsina. Aceasta duce la o activitate proteazică lipsită de opoziţie, cu creşterea distrugerii matricei extracelulare.

Serul, lichidele tisulare şi celulele ţintă posedă mecanisme antioxidante care detoxifică aceşti radicali liberi de oxigen. Aceeste sisteme antioxidante includ: ceruloplasmina (proteină ce conţine cupru), transferina (proteină ce leagă fierul), enzimele superoxidismutaza, catalaza şi glutation peroxidaza.

Astfel, influenţa radicalilor liberi în orice inflamaţie depinde de echilibrul dintre producerea şi inactivarea acestor metaboliţi de către celule şi ţesuturi.

TULBURAREA REACŢIEI INFLAMATORII

TULBURĂRI ALE LEUCOCITELOR

Susceptibilitatea la infecţie este foarte mare dacă leucocitele sunt prea puţine sau prezintă tulburări ale funcţiei (tabel II).

Scăderea producţiei (neutropenia)

Cele mai importante situaţii în care scade numărul de neutrofile sunt:

- Neutropenia medicamentoasă
- Anemia aplastică
- Leucemia acută
- Splenomegalia
- Neutropenia autoimună
- Neutropenia idiopatică

Scanned with OKEN Scanner

Tabel II. Defecte ale funcţiei leucocitare

Tulburarea adeziunii
- **Deficienţa în biosinteza lanţului β al integrinelor leucocitare**

Tulburarea chemotaxiei

Defecte celulare intrinseci
- **Deformabilitate anormala (ex. Sdr. Chédiak-Higashi)**
- **Migrare întâmplătoare anormală (Sdr. "leucocitul leneş" ("lazy leukocyte" sdr. – polimerizare defectuoasă a actinei în microfilamente)**
- **Migrare direcţionată anormal în răspuns la chemotaxine**

Defecte celulare extrinseci
- **Scăderea producţiei (ex. deficienţa componentelor C3, C5)**
- **Inhibarea formării şi acţiunii factorilor chemotactici (ex. uremie, ciroza)**
- **Inactivarea factorilor chemotactici circulanţi (boala Hodgkin)**

Tulburarea fagocitozei

Defecte celulare intrinseci (scaderea ingestiei)
- **Imaturitatea neutrofilelor (leucemie acută)**
- **Disfuncţia actinei neutrofilului (neutrophil "actin dysfunction")**
- **Deficienţa factorului stimulant al fagocitozei (diabet zaharat)**

Defecte celulare extrinseci (tulburari ale opsonizarii)
- **Deficienţa în C3**
- **Scăderea Ig M (ex. nou-născut, hipogamaglobulinemie)**

Tulburarea activităţii bactericide

Tulburari ale granulelor
- **Sdr. Chédiak-Higashi (lizozomii giganţi nu fuzionează cu fagozomul)**

Deficienţa în lizozim şi granule secundare

Omorarea microbiană defectuoasă
- **Boala granulomatoasă cronică (deficienţa de NADPH oxidază)**
- **Deficienţa în mieloperoxidază**
- **Deficienţa severă de glucozo-6-fosfat dehidrogenaza**
- **Inhibarea şuntului hexozo-monofosfat (insuficienţa hepatică)**

Tulburari mixte
- **Sdr. Chédiak-Higashi (neutropenie; tulburarea ansamblului de microtubuli; tulburarea degranulării; întârzierea omorârii microbiene; neutrofilele au granule gigante)**
- **Diabet zaharat: tulburarea adeziunii, chemotaxiei şi fagocitozei**

Funcţia leucocitară poate fi afectată în ceea ce priveşte adeziunea, chemotaxia, fagocitoza, activitatea bactericidă, omorârea bacteriană sau pot exista tulburări mixte.

Scanned with OKEN Scanner

Tulburări ale funcţiei leucocitare

Tulburarea adeziunii

Exemplul clasic este deficienţa adeziunii leucocitare, o boală autozomal recesivă, produsă printr-o deficienţă în sinteza lanţurilor β ale integrinelor leucocitare (LFA-1, Mac-1), care mediază adeziunea leucocite-endoteliu.

Defectele chemotaxici intrinseci includ tulburarea locomoţiei (sdr. Chédiak-Higashi), iar cele extrinseci, tulburări în formarea complementului.

Tulburarea chemotaxiei

Acestea pot fi clasificate în 2 categorii, defecte intrinseci şi extrinseci. *Defectele celulare intrinseci* includ, de exemplu, sdr. Chédiak-Higashi şi diabetul zaharat. Sdr. Chédiak-Higashi este o boală autozomală recesivă care cuprinde multiple anomalii, incluzând tulburarea ansamblului de microtubuli, ceea ce determină afectarea locomoţiei. *Defectele extrinseci* apar, de exemplu, în cazul generării anormale de factori chemotactici, aşa cum se întâmplă în afecţiunile asociate cu scăderea complementului.

Tulburarea fagocitozei

Aceasta se poate datora *defectelor celulare intrinseci*, cum ar fi disfuncţia actinei neutrofilului sau diabetul zaharat, sau *extrinseci*, de exemplu, deficienţa în imunoglobuline sau complement cu afectarea opsonizării.

Tulburarea activităţii bactericide

Este ilustrată prin boala granulomatoasă cronică (BGC) din copilărie, cauzată de o anomalie genetică reprezentată de deficitul în NADPH oxidază. Ca urmare, ingerarea bacteriilor nu este urmată de activarea mecanismelor de omorâre dependente de oxigen.

Sdr. Chédiak-Higashi este caracterizat prin neutropenie, scăderea chemotaxiei, degranulare defectuoasă, întârzierea omorârii bacteriene.

Tulburări mixte

În unele boli, cum ar fi diabetul zaharat sau Sdr. Chédiak-Higashi, sunt prezente mai multe defecte. Sdr. Chédiak-Higashi este caracterizat prin neutropenie, scăderea chemotaxiei, degranulare defectuoasă, întârzierea omorârii bacteriene, neutrofilele şi alte leucocite prezintă granule gigante.
În diabetul zaharat, predispoziţia la infecţii ar putea fi datorată tulburării adeziunii, chemotaxiei şi fagocitozei.

Scanned with OKEN Scanner

IMPLICAŢIILE REACŢIEI INFLAMATORII ÎN PATOLOGIE

Avantajele reacţiei inflamtorii

Inflamaţia localizează şi izolează ţesuturilor lezate, neutralizează şi inactivează substanţele toxice, distruge microorganismele infectante.

Inflamaţia serveşte la localizarea şi izolarea ţesuturilor lezate (sau infectate), astfel fiind protejate ţesuturile sănătoase din jur. Reacţia inflamatorie tinde să neutralizeze şi să inactiveze substanţele toxice care sunt produse de către factorii umorali şi de către enzime. Ea distruge sau împiedică multiplicarea microorganismelor infectante şi contraatacă efectele acestora. Inflamaţia pregăteşte zona afectată pentru repararea şi vindecarea leziunilor prin înlăturarea ţesuturilor distruse şi a resturilor celulare.

Dezavantajele reacţiei inflamatorii

Dezavantajele reacţiei inflamatorii sunt reprezentate de: disfuncţia organului afectat (prin durere şi tumefiere), ruptura unui organ viasceral, hemoragii, formarea unui ţesut cicatriceal excesiv, formarea unei fistule, propagarea reacţiei inflamatorii.

Inflamaţia poate avea uneori efecte negative, fiind implicată şi în patogeneza diferitelor boli.

Durerea şi tumefierea asociate inflamaţiei conduc la variate grade de disfuncţie ale ţesutului sau organului afectat. Inflamaţia poate duce la ruptura unui organ visceral (ex. apendicită perforată) sau la hemoragii severe (ex. granulom tuberculos masiv). Reacţia inflamatorie se poate asocia cu formarea unui ţesut cicatricial excesiv, cu contracturi, adeziuni şi cicatrice cheloidă.

Uneori, ca urmare a inflamaţiei, rezultă fistule, cum ar fi fistulele perineale abdominale sau fistulele bronhopulmonare şi empiemul pleural, prin distrugerea ţesuturilor sănătoase de către proteazele neutre.

Inflamaţia poate propaga mai departe reacţia inflamatorie prin distrugerea ţesutului sănătos înconjurător. Distrugerile produse prin inflamaţie pot duce la dezvoltarea bolilor inflamatorii cum ar fi:

- glomerulonefrita
- artrita
- reacţiile alergice (ex. astmul bronşic)
- miocarditele
- encefalitele

IMPLICARE CELULELOR INFLAMATORII ÎN PATOLOGIE

Mastocitele

În patogeneza astmului bronşic, activarea mastocitelor şi eliberarea de histamină, triptază sau PGD_2 joacă un rol important.

Creşterea numărului de mastocite şi de bazofile, precum şi creşterea secreţiei lor la locul inflamaţiei, poate accelera eliminarea cauzelor leziunii celulare sau, paradoxal, poate conduce la un răspuns inflamator cronic. Activarea mastocitelor în astmul bronşic pare a fi caracteristică acestei boli inflamatorii cronice. Nivele crescute de produşi ai mastocitelor, cum ar fi histamina, triptaza sau PGD_2 au fost

Scanned with OKEN Scanner

găsite în lichidul de lavaj bronhoalveolar la persoanele cu astm bronşic.

Eozinofilele

Proteina bazică majoră (MBP), o proteină principală din granulele eozinofilului, omoară paraziţii şi este toxică pentru ţesuturile respiratorii .

Factorii chemotactici eliberaţi în momentul degranulării mastocitelor, determină acumularea de eozinofile. Astfel, eozinofilia sanguină şi periferică sunt trăsături caracteristice astmului alergic, dar şi nealergic. Proteina bazică majoră (MBP), o proteină principală din granulele eozinofilului, omoară paraziţii şi este toxică pentru ţesuturile respiratorii (MBP reduce activitate ciliară şi distruge epiteliul bronşic).

Neutrofilele

Neutrofilele oxidate au o producţie crescută de specii reactive de oxigen, care amplifică leziunea ischemică, sunt implicate în patogeneza artritei reumatoide, tumorilor, oxidarea lipoproteinelor şi dezvoltarea aterosclerozei, distrugerea ţesuturilor (emfizem pulmonar).

Deşi neutrofilele sunt esenţiale în apărarea organismului, ele sunt, de asemenea, implicate în patologia multor procese inflamatorii cronice şi în leziunea de ischemia-reperfuzie. Leziunea de ischemie reperfuzie este asociată cu un influx de neutrofile în ţesuturile afectate, urmată de activarea acestora. Aceasta poate fi generată de substanţele eliberate din ţesuturile distruse sau ca o consecinţă a generării de superoxid xantin oxidază. Neutrofilele oxidate au o producţie crescută de specii reactive de oxigen, care amplifică leziunea ischemică. În cazul pacienţiilor cu sindrom de detresă respiratorie acută, din cursul infecţiilor bacteriene acute, s-a observat o creştere a producerii de radicali liberi de către neutrofile.

Activarea neutrofilelor de către complexele imune din lichidul sinovial a fost implicată în patologenia artritei reumatoide. Activarea cronică a neutrofilelor poate iniţia, de asemenea, dezvoltarea tumorală, deoarece unele specii reactive de oxigen generate de neutrofile pot altera ADN-ul, iar proteazele pot promova migrarea celulelor tumorale.

Oxidanţi produşi de neutrofile au fost implicaţi şi în oxidarea lipoproteinelor LDL, care sunt, astfel, mai uşor preluate de receptorii scavenger ai macrofagelor. Această preluare a LDL oxidate de către macrofage se presupune că iniţiază ateroscleroza.

Distrugerea hidrolitică a ţesuturilor gazdei şi, astfel, inflamaţia cronică, se poate produce numai când acţiunea antioxidanţilor şi antiproteazelor este depăşită. Deficitul de antiproteaze este bănuit a fi responsabil în patogeneza emfizemului.

Scanned with OKEN Scanner

Macrofagele

Macrofagele participă atât la apărarea specifică, prin funcţia de prezentare a antigenelor şi prin producerea de IL-1, dar şi la apărarea nespecifică împotriva microorganismelor şi celulelor neoplazice.

Macrofagele sunt mononucleare fagocitante ubiquitar distribuite în ţesuturi, responsabile de numeroase procese imunologice şi inflamatorii. Această largă distribuţie a macrofagelor face ca aceste celule să fie primele care realizează apărarea imediată înainte de diapedeza leucocitelor. Deoarece macrofagele participă atât la apărarea specifică, prin funcţia de prezentare a antigenelor şi prin producerea de IL-1, dar şi la apărarea nespecifică împotriva bacteriilor, virusurilor, fungilor, celulelor neoplazice, este uşor de înţeles de ce macrofagele sunt implicate în multe procese patologice.

IMPLICAREA MEDIATORILOR INFLAMAŢIEI ÎN PATOLOGIE

Mediatorii plasmatici

Sistemul complement

Consecinţele activării sistemului complement pot fi nocive pentru organism, aşa cum se întâmplă în starea de şoc, în ischemie, în glomeruli renali ai pacienţilor care dezvoltă anticorpi antimembrană bazală..

În unele circumstanţe, consecinţele activării sistemului complement pot fi nocive pentru organism. Starea de şoc, care apare în infecţia cu bacterii gram negativ, poate fi, cel puţin parţial, mediată de sistemul complement, care este puternic activat de endotoxine. Cantităţile mari de C3a şi C5a, care rezultă prin activarea complementului, pot determina degranularea neutrofilelor, bazofilelor şi mastocitelor. Eliberarea produselor neutrofilelor, incluzând elastaze şi radicali liberi de oxigen, la nivelul circulaţiei pulmonare conduce la leziuni pulmonare cunoscute sub numele de plămânul de şoc. Această condiţie este caracterizată prin edem, datorită lezării vaselor de sânge, exudarea neutrofilelor în alveole şi blocarea microcirculaţiei pulmonare prin depoziţia de agregate formate din neutrofile.

Leziunile tisulare ca urmare a ischemiei, pot conduce la activarea sistemului complement. Depunerea abundentă de complexe de atac celular la nivelul membranelor celulare poate accelera leziune celulară mediată de ischemie.

Activarea complementului mediată de complexele imune este în mod normal benefică. Totuşi, în unele circumstanţe, în care producerea de complexe imune continuă la un nivel ridicat, activarea sistemului complement poate deveni nocivă. Asemenea complexe se pot forma în ţesuturi, de exemplu, în glomeruluii renali ai pacienţilor care dezvoltă anticorpi antimembrană bazală (sdr. Goodpasture) sau în plăcile motorii, la pacienţii care dezvoltă anticorpi antiacetilcolină (miastenia gravis). De asemenea, complexele imune pot fi sechestrate în peretele vascular în timpul circulaţiei lor (ex. lupus eritematos

Scanned with OKEN Scanner

disemiant). Compelmentul mediază inflamaţia în aceste situaţii pe două căi:

- prin activarea leucocitelor, care sunt atrase de către C5a şi care se leagă prin C3b fixate pe complexele imune
- prin complexul de atac membranar (MAC), care produce liza celulelor şi astfel stimulează sinteza de prostaglandine din acidul arahidonic.

În cazul pancreatitelor acute, se produce o puternică activarea a sistemului kininic, care este responsabilă de colapsul vascular.

Sistemul kininic

În cazul pancreatitelor acute, se produce o puternică activarea a sistemului kininic prin eliberarea în plasmă de enzime proteolitice de la nivelul acinilor pancreatici distruşi. Aceasta poate fi responsabilă de colapsul vascular care se asociază pancreatitelor acute.

Fibrina formează o barieră între ţesuturile infectate şi cele sănătoase. De asemenea, fibrina reprezintă un substrat important pentru procesul de reparaţie.

Sistemul coagulant-fibrinolitic

Formarea fibrinei insolubile conduce la formarea unei bariere între ţesuturile infectate şi cele sănătoase. De asemenea, fibrina reprezintă un substrat de care se vor ancora diferite enzime cu rol în remodelarea ţesuturilor din cadrul procesului de reparaţie. Activarea plasminei va duce la fragmentarea fibrinei, reducând dimensiunea cheagului. Peptidele rezultate pot intra în competiţie cu fibrinogenul pentru trombină, inhibând procesul de coagulare. De asemenea, acest proces poate preveni înlăturarea cheagului înainte ca ţesuturile să fie reparate.

Mediatorii celulari

Histamina este eliberată în cursul reacţiilor anafilactice, manifestările fiind diverse: urticarie, angioedem, astm, hipotensiune.

Mediatorii celulari preformaţi

Histamina este eliberată în cursul reacţiilor anafilactice. Acestea pot fi forme uşoare, care implică doar pielea, şi poartă numele de urticarie. Reacţiile mai severeimplică mucoasele, sistemele gastrointestinal, respirator şi cardiovascular. Manifestările variază de la urticarie la angioedem (tumefierea mucoaselor buzelor, limbii, palatului moale şi laringelui), astm bronşic, hipotensiune.

Mediatorii celulari sintetizaţi de novo

Prostaglandinele

Prostaglandinele suprimă cele mai multe din funcţiile neutofilelor, probabil prin abilitatea lor de a creşte AMPc celular.

LTC4, LTD4 şi LTE4 cresc permeabilitatea vasculară şi sunt implicate în leziunile de ischemie-reperfuzie, precum şi în formarea edemului peretelui bronşic în astmul bronşic.

Leucotrienele

LTB4 este un puternic chemoatractant pentru neutrofile, contribuind la iniţierea inflamaţiei. Leucotrienele vasoactive, LTC4, LTD4 şi LTE4 cresc permeabilitatea vasculară şi sunt implicate în leziunile de ischemie-reperfuzie, precum şi în formarea edemului peretelui bronşic în astmul bronşic.

Scanned with OKEN Scanner

PAF

În multe condiţii inflamatorii, nivelul PAF creşte în ţesuturile afectate. Efectul bronhoconstrictor al acestui mediator este implicat în producerea obstucţiei bronşice din cadrul astmului.

MCP-1, au un puternic efect chemotactic şi activator asupra eozinofilelor, bazofilelor şi limfocitelor T, celule frecvent asociate cu bolile respiratorii şi reacţiile alergice.

Citokinele

Unele chemokine, printre care MCP-1, au un puternic efect chemotactic şi activator asupra eozinofilelor, bazofilelor şi celulelor T, celule frecvent asociate cu bolile respiratorii şi reacţiile alergice.

Nivele urinare crescute de Il-8 au fost recent observate în mai multe tipuri de glomerulonefrite. Acestea se carcterizeazeă prin infiltrarea glomerulilor cu neutrofile şi/sau mononucleare şi proliferarea celulelor mezangiale. Proteina chemotactică a monocitelor (MCP-1) este un factor chemotactic pentru monocite, conducând la acumularea acestora după o perioadă de 24 – 48 ore de la interacţiunea antigenului cu limfocitele sensibilizate. MCP-1 joacă un rol important în patogeneza reacţiilor tardive (late phase reaction) din bolile alergice cum ar fi alergia alimentară, astmul, urticaria cronică.

Oxidul nitric

Se pare că radicalii liberi de NO participă la reacţia inflamatorie şi la distrucţia ulterioară a articulaţiilor în unele tipuri de artrită.

Inducerea sintezei de NO a fost observată în răspunsul inflamator iniţiat de produşii microbieni sau reacţiile autoimune, precum şi în septicemii. Se pare că radicalii liberi de NO participă la reacţia inflamatorie şi la distrucţia ulterioară a articulaţiilor în unele tipuri de artrită. De asemenea, există dovezi că expresia cronică de iNOS în musculatura netedă a anevrismului aortic aterosclerotic, conduce la o progresivă dilatare şi la deseori la o ruptură fatală.

Radicalii liberi de oxigen

Sunt foarte toxici nu numai pentru agentul patogen, dar şi pentru celulele care le produc.Astfel, neutrofilele conţin mari rezerve de antioxidanţi endogeni, cum ar fi glutation şi ascorbat. Abilitatea de a menţine aceşti antioxidanţi în stare redusă în timpul fagocitozei poate preveni moartea celulelor.

Scanned with OKEN Scanner

TESTE

Întrebări tip complement simplu

1. Vasodilataţia este determinată de următorii mediatori chimici ai inflamaţiei cu EXCEPŢIA:

A. Histamina
B. C3b
C. Prostaciclină
D. Factorul de activare plachetară
E. Bradikinină

2. Calea lipooxigenazei este răspunzătoare de care din următorii mediatori ai inflamaţiei:

A. Factorul de activare plachetară (PAF)
B. Tromboxan A_2
C. Leucotriena B_4
D. 5-HETE
E. Prostacicline

3. Calea ciclooxigenazei este răspunzătoare de care dintre mediatorii inflamaţiei:

A. Prostaglandina E_2
B. Leucotriene
C. TNF
D. Chemochine
E. Integrine

4. Reacţia inflamatorie îndeplineşte următoarele funcţii cu EXCEPŢIA:

A. Izolarea ţesuturilor infectate
B. Inactivarea agentului etiologic
C. Neutralizarea toxinelor
D. Îndepărtarea debris-urilor tisulare
E. Declanşarea reacţiilor de hipersensibilizare

5. Creşterea permeabilităţii vasculare este determinată de următorii factori cu EXCEPŢIA:

A. Tromboxan A_2
B. Mieloperoxidaza
C. TNF
D. Factorul de activare plachetară
E. Bradikinina

Scanned with OKEN Scanner

6. Principalele afecţiuni însoţite de scăderea producţiei medulare de neutrofile sunt următoarele cu EXCEPŢIA:
A. Neutropenie medicamentoasă
B. Anemie aplastică
C. Cancer pulmonar
D. Leucemie acută
E. Mielofibroza

Întrebări tip complement grupat
La următoarele întrebări răspundeţi după modelul de mai jos:
A. Dacă afirmaţiile 1, 2 şi 3 sunt corecte
B. Dacă afirmaţiile 1 şi 3 sunt corecte
C. Dacă afirmaţiile 2 şi 4 sunt corecte
D. Dacă numai afirmaţia 4 este corectă
E. Dacă toate afirmaţiile sunt corecte sau nici o afirmaţie nu este corectă

7. Reacţia inflamatorie se produce în următoarele situaţii:
1. Neoplazii
2. Infarcte
3. Reacţii imune
4. Agresiuni psihice
5. Boli prionice

8. Care din semnele cardinale ale inflamatiei sunt datorate creşterii fluxului sanguin în zona afectată?
1. Tumorul
2. Calorul
3. Dolorul
4. Ruborul
5. Functio laesa

9. În acidoza metabolică din inflamaţie au loc următoarele fenomene:
1. Creşte permeabilitatea vasculară
2. Sunt iritatate terminaţiile nervoase
3. Este stimulată activitatea fibroblaştilor
4. Creşte tonusul vascular
5. Scade capacitatea de inbibiţie a coloizilor tisulari

10. Proteine inflamatorii de faza acuta pozitive sunt urmatoarele:
1. Amiloidul A seric
2. α antichimotripsina
3. Orosomucoidul
4. Albumina
5. Cortisol binding globulin

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

Întrebări tip asociere simplă

Asociaţi următoarele defecte leucocitare (intrinseci sau extrinseci) cu mecanismul corespunzător:

11. **Deficit de C3**
12. **Deficienţa in NADPH oxidaza**
13. **Deficienţa biosintezei integrinelor**
14. **Imaturitatea neutrofilelor (leucemia acută)**
15. **Deformabilitate anormală (ex. Sdr. Chédiak-Higashi)**

A. **tulburarea opsonizării**
B. **tulburarea ingestiei**
C. **tulburarea adeziunii**
D. **tulburarea chemotaxiei**
E. **tulburarea omorârii**

Întrebări tip cauză-efect

La întrebările cu DEOARECE răspundeţi după următorul model:

A. **Dacă ambele afirmaţii sunt adevărate şi între ele există o relaţie cauză-efect**
B. **Dacă ambele afirmaţii sunt adevărate, dar între ele nu există relaţie cauză-efect**
C. **Dacă prima afirmaţie este adevărată, iar a doua este falsă**
D. **Dacă prima afirmaţie este falsă, iar a doua este adevărată**
E. **Dacă ambele afirmaţii sunt false**

16. **Interleukina 1 şi factorul de necroză tumoral sunt efectori multivalenţi sistemici DEOARECE determină activare endotelială.**

17. **Citokinele sunt mediatori esenţiali ai inflamatiei DEOARECE sunt sintetizate numai de către limfocite şi macrofage.**

18. **Inflamaţia este un proces de apărare specific DEOARECE fiecare agent patogen determină un răspuns specific din partea sistemului imun.**

19. **Mastocitele sunt implicate în astmul bronşic DEOARECE proteina bazică majoră determină lezarea epiteliului respirator.**

20. **Radicalii liberi produşi de neutrofilele activate sunt implicaţi în leziunea ischemică DEOARECE leziunile tisulare produse ca urmare a ischemiei pot conduce la activarea sistemului complement.**

Capitolul 8.

FIZIOPATOLOGIA TERMOREGLĂRII

Păstrarea constantă a temperaturii corpului la homeoterme, între valorile de 36,5 – 37,1° C, este rezultatul unui sistem complex de reglare guvernat de hipotalamus, numit termoreglare. Termoreglarea realizează un permanent echilibru dintre producerea de căldură (termogeneză) şi pierderea de căldură (termoliză); astfel stabilitatea termică se menţine indiferent de temperatura mediului extern sau de activitatea fizică a subiectului.

Homeostazia termică este asigurată de un sistem cibernetic a cărui centru este situat la nivelul hipotalamusului. El funcţionează după un mecanism de tip feedback. Temperatura critică de 37° C se numeşte *set point.*

În general, se poate considera că temperatura ţesuturilor periferice (piela) este puternic influenţată de temperatura mediului înconjurător, în timp ce temperatura internă este riguros menţinută constantă. Există situaţii extreme (efort fizic intens sau variaţii importante ale temperaturii externe) în care se modifică şi temperatura internă, dar numai între limite strânse. De aceea, pentru diagnosticarea unor tulburări ale termoreglării, se ia în consideraţie temperatura centrală (practic, temperatura rectală).

Controlul temperaturii corporale este dependent de centrul nervos din aria preoptică a hipotalamusului, numit şi centru termostatic. Reglarea temperaturii se realizează printr- un mecanism de tip feed- back: creşterea temperaturii centrale declanşează mecanismele de pierdere de căldură (termoliză), iar scăderea temperaturii centrale declanşează mecanismele de producere şi de conservare a căldurii (termogeneză). Mecanismul termoreglării poate fi considerat un sistem cibernetic, prezentînd un centru de comandă, sisteme receptoare şi efectoare.

Centrul de comandă este situat la nivelul hipotalamusului posterior. El este cel care integrează toate semnalele termice care provin de la diverşi receptori centrali şi periferici şi cel care controlează reacţiile de producere sau de pierdere de căldură. Nivelul de reglare al termostatului hipotalamic este situat la 37° C, nivel în jurul căreia se produc toate aceste procese de termoliză sau de termogeneză. Această temperatură critică la care au loc de fapt toate reacţiile metabolice din organism se numeşte *set point.*

Centrul hipotalamic primeşte informaţii de la receptori centrali şi periferici:

Scanned with OKEN Scanner

- În aria preoptică a hipotalamusului anterior există senzori de temperatură sub forma neuronilor sensibili la frig şi a neuronilor sensibili la cald
- În sfera extranevraxială, există receptori superficiali la nivelul pielii şi receptori profunzi la nivelul măduvei, viscerelor abdominale şi a venelor mari. Pielea este mai bogată în receptori sensibili la frig, ceea ce înseamnă că organismul este mai adaptat pentru a preveni hipotermia.

Mecanismele efectoare sunt multiple şi sunt reprezentate de:

- Mecanisme de scădere a temperaturii reprezentate de vasodilataţie, transpiraţii şi scăderea producerii metabolice de căldură
- Mecanisme de creştere şi de conservare a căldurii reprezentate de vasoconstricţie, piloerecţie şi creşterea producerii metabolice de căldură.

Scăderea temperaturii se numeşte *termoliză*. Este un mecanism fizic şi se realizează prin dilataţie vasculară, transpiraţii şi scăderea producerii metabolice de căldură. Creşterea temperaturii se numeşte *termogeneză* şi se realizează prin vasoconstricţie cutanată, piloerecţie şi procese chimice metabolice de producere de căldură.

Pielea, împreună cu ţesutul celular subcutanat şi grăsimea subcutanată, are un rol foarte important atât în termogeneză cât şi în termoliză. Ţesutul celular subcutanat este un ţesut izolator care conservă căldura. Rata circulatorie cutanată controlează transferul de căldură din zonele profunde spre cele superficiale ale corpului: creşterea ratei circulatorii prin vasodilataţie creşte transferul de căldură din zonele profunde spre cele superficiale şi apoi spre mediul înconjurător (termoliza), în timp ce scăderea ratei circulatorii prin vasoconstricţie scade pierderile şi conservă căldura (termogeneza). Plexul venos subcutanat este situat imediat sub tegumente şi este supleat din capilarele cutanate. În zonele periferice predispuse la hipotermie (degete, lobulul urechii), acest plex venos este supleat direct din arteriole, prin anastomozele arterio-venoase. Microcirculaţia pielii este dotată cu musculatură sensibilă la variaţiile de tonus ale sistemului nervos vegetativ şi care le permite modificări de până la 30% din debitul cardiac. Astfel, vasocostricţia arteriolară şi închiderea acestor anastomoze sub acţiunea sistemului vegetativ simpatic, opreşte pierderea de căldură.

Termogeneza

Termogeneza este un proces predominant chimic. Producerea de căldură se realizează prin creşterea ratei metabolismului bazal al tuturor celulelor corpului şi prin intensificarea activităţii musculare. Conservarea căldurii este un proces dependent de piloerecţie şi vasoconstricţie.

Intensificarea metabolismului celular cu 7% determină creşterea temperaturii cu 0,56° C. Metabolismul este profund influenţat de către sistemul endocrin, în sensul că expunerea la frig creşte activitatea sistemul nervos vegetativ simpatic şi

Scanned with OKEN Scanner

eliberarea de TRH hipotalamic. Adrenalina şi noradrenalina, ca mediatori ai sistemului vegetativ simpatic, modifică metabolismul energetic prin lipoliză şi glicogenoliză, respectiv creşterea principalelor substrate energetice, acizii graşi liberi şi glucoza. Intensificarea termogenezei chimice depinde de cantitatea de ţesut adipos brun, bogat în inervaţie simpatică şi în mitocondrii specializate pentru realizarea decuplării fosforilării oxidative, cu eliberarea energiei sub formă de căldură şi scăderea producerii de ATP. Hormonii tiroidieni, a căror secreţie este crescută sub acţiunea TRH hipotalamic, au acţiune sinergică cu cei simpatici şi realizează aclimatizarea (adaptarea) la frig; acest mecanism necesită însă un timp mai lung pentru a ajunge la maximum de eficienţă. Cei mai mari producători de căldură din organism sunt muşchii scheletici, ficatul, organele abdominale şi creierul.

Piloerecţia este determinată de contracţia muşchilor erectori ai firului de păr sub acţiunea sistemului simpatic. Aceasta dublează grosimea stratului izolator tegumentar, intensificând astfel conservarea căldurii. Catecolaminele redistribuie volumul sanguin circulant efectiv, prin vasoconstricţie cutanată şi dirijarea sângelui din teritoriile superficiale (piele) spre cele profunde (viscere, muşchi), realizând în acest mod scăderea ratei circulatorii cutanate.

Termoliza

Termoliza este un proces predominant fizic, pierderea de căldură în mediul extern realizându- se prin:

- radiaţie,
- conducţie,
- convecţie,
- evaporare.

Pierderea de căldură (termoliza) se realizează prin transmiterea energiei calorice de la nivelul organelor interne la tegumente şi de aici spre mediul extern. Viteza cu care căldura organelor profunde este transmisă la nivelul celor superficiale este dependentă de promptitudinea cu care se produce scăderea tonusului sistemului nervos simpatic şi redistribuirea volumului sanguin circulant, de această dată în favoarea celui cutanat, prin vasodilataţie cutanată. Viteza cu care căldura este eliberată în mediu şi rata de pierdere a ei depinde de:

- Radiaţia este transferul de căldură prin aer la mediul ambiant atunci când temperatura mediului este mai mică decât temperatura organismului. Ea este responsabilă de pierderea a 60% din căldura mediului intern.
- Conducţia este transferul de căldură de la o moleculă la alta; practic, ea este responsabilă de transmiterea a aproximativ 3% din căldura organismului la alte corpuri solide sau lichide. Ea depinde de conductivitatea corpului care primeşte căldura; astfel, conductivitatea apei fiind mai mare decât a aerului, pierderea de căldură a corpului în condiţiile imersiei în apă este mai mare. De aceea, riscul de

Scanned with OKEN Scanner

hipotermie este mai mare atunci când îmbrăcămintea sau mediul este umed.

- Convecţia este transferul de căldură favorizat de curenţii de aer, care îndepărtează mereu stratul de aer cald de la suprafaţa pielii. De aceea, vântul poate determina pierderea a aproximativ 15% din căldura corpului şi predispune la hipotermie.

Aceste mecanisme sunt eficiente numai când temperatura organismului este mai mare decât temperatura mediului extern.

Evaporarea este cel mai important mecanism de reglare a temperaturii corpului în condiţii de temperatură foarte crescută a mediului extern, care ar putea supraîncălzi organismul. Este responsabilă de pierderea a peste 22% din căldura corpului, adică se pierd 0, 58 kilocalorii pentru fiecare gram de apă evaporată. Atunci când persoana respectivă nu transpiră, apa se evaporă insensibil, la nivelul pielii şi a plămânului (450 - 600 ml/ zi). Această perspiraţie insensibilă nu poate fi controlată de către mecanismele termoreglării, deoarece ea rezultă din difuzia continuă a moleculelor de apă prin piele şi membrana alveolo-capilară.

TULBURĂRILE HOMEOSTAZIEI TERMICE

Tulburările homeostaziei termice se referă la *hipotermie* şi *hipertermie.* Hipertermia poate fi o supraîncălzire sau o reacţie febrilă.

Tulburările homeostaziei termice pot avea două consecinţe patologice:

Hipotermie: tulburare caracterizată prin pierdere de căldură sau scăderea producerii de căldură, ceea ce determină scăderea consecutivă a temperaturii organismului.

Hipertermie: tulburare caracterizată prin acumularea de căldură sau scăderea mecanismelor de conservare a ei, ceea ce determină creşterea consecutivă a temperaturii organismului.

FIZIOPATOLOGIA HIPERTERMIILOR

Hipertermiile se definesc prin ridicarea temperaturii organismului peste limita de 37,5° C. Ele se clasifică, în funcţie de mecanismul lor de producere în:

- supraîncălzire: apare prin dereglarea echilibrului dintre termogeneză şi termoliză, în favoarea celui de- al doilea proces şi în condiţiile unor mecanisme de termoreglare normale dar depăşite funcţional
- febra: apare prin ridicarea nivelului de reglare a set- point-ului hipotalamic, în condiţiile în care termogeneza şi termoliza sunt normale

Scanned with OKEN Scanner

SUPRAÎNCĂLZIREA

Este o formă de hipertermie care apare fie ca urmare a acţiunii intense şi prelungite a unor influienţe termice externe care depăşesc sau epuizează posibilităţile termoreglatoare ale organismului (temperatură ambiantă mai ridicată decât temperatura organismului) fie datorită unor tulburări intrinseci care intensifică termogeneza, fie prin asocierea ambelor mecanisme. De obicei ultimul mecanism este cel mai frecvent.

- activitate musculară intensă efectuată în mediu cald şi umed,: muncitorii din siderurgie, maratoniştii sau soldaţii în marş forţat
- deshidratare hipernatremică hipertonă, care face imposibilă evaporarea şi termoliza
- endocrinopatii caracterizate prin hipersecreţia de hormoni catabolizanţi ce intensifică metabolismul energetic şi împiedică termoliza prin vasoconstricţie: criza de feocromocitom, criza tireotoxică
- stresul emoţional, prin intensificarea activităţii hormonilor de stres
- droguri stimulatoare ale sistemului nervos central de tip amfetamine sau cofeină, precum şi medicamente care inhibă secreţia sudorală (parasimpaticolitice de tip atropină)
- leziuni ale sistemului nervos central (encefalite, traumatisme craniene, secţiuni medulare la nivel toracal sau cervical) care opresc ireversibil posibilităţile de termoliză prin imposibilitatea secreţiei sudorale şi a vasodilataţiei.

Supraîncălzirea este o formă de supraîncălzire în care, de obicei, se asociază intensificarea termogenezei cu insuficienţa termolizei. Mecanismele adaptative de intensificare a termolizei, cu scopul de a readuce temperatura la valoarea *set-point-ului*, pot duce în final la şoc termic.

Mecanismele adaptative la creşterea temperaturii mediului intern sunt cele ale intensificării termolizei, mecanisme care explică şi simptomele clinice:

- vasodilataţie catanată, care determină senzaţie de căldură, eritem, hipotensiune până la colaps în cazuri extreme
- transpiraţii care determină deshidratare şi hipovolemie cu hipotensiune, oligurie, tulburări electrolitice responsabile de crampe musculare
- intensificarea activităţii respiratorii (tahipnee) şi a perspiraţiei insensibile, precum şi a activităţii cardiace (tahicardie)

Şocul termic este determinat atât de hiperpirexie cât şi de exagerarea mecanismelor de adaptare la hipovolemie. Aceasta permite similitudini fiziopatologice dintre şocul termic şi şocul hipovolemic.

Scoaterea subiectului din mediul nefavorabil este suficientă pentru restabilirea echilibrului funcţional al organismului.

Şocul termic

Dacă bolnavul este lăsat în ambianţa respectivă (mediul cald şi umed împiedică evaporarea, mediul fără vânt împiedică convecţia) sau dacă solicitările patologice continuă, tulburările se agravează şi subiectul poate dezvolta *şoc termic*. Şocul termic este o formă gravă de supraîncălzire determinată de

Scanned with OKEN Scanner

acumularea excesivă de căldură şi termoliză insuficientă. Starea de şoc este explicată prin următoarele mecanisme:

- deprimarea capacităţii de reglare a termostatului hipotalamic, în condiţiile creşterii exagerate a temperaturii corporale peste 42,2° C. În aceste condiţii, temperatura va creşte progresiv la valori foarte mari.
- hiperpirexia va determina degenerescenţa hepatocitului, a celulelor tubilor renali şi hemoragii cerebrale. Aceasta va reduce capacitatea de clearance a organismului, iar hemoragiile cerebrale pot avea risc vital.
- transpiraţiile excesive determină hipovolemie şi tulburări electrolitice. Reducerea volemică permite similitudini fiziopatologice dintre şocul termic şi şocul hipovolemic secundar altor afecţiuni. Scăderea volumului sanguin circulant efectiv determină modificări adaptative hemodinamice mediate de sistemul vegetativ simpatic , care conduc la redistribuirea debitului cardiac spre organele vitale, cu sacrificiul organelor splahnice. Ischemia secundară determină un metabolism celular predominant anaerob şi instalarea acidozei lactice
- hipovolemia şi alterarea celulelor endoteliale creează condiţii pentru instalarea coagulării intravasculare diseminate

Manifestările clinice

Sunt reprezentate de:

- creşterea rapidă a temperaturii
- manifestări cardio- vasculare: tahicardie, hipotensiune şi apoi bradicardie şi colaps
- manifestări hepatice: icter prin necroza hepatică centro-lobulară
- manifestări ale aparatului urinar: simptome de insuficienţă renală acută intrinsecă prin necroza tubulară acută
- simptome nervoase: cefalee, delir, comă

INSOLAŢIA

Insolaţia este declanşată de acţiunea căldurii şi luminii solare asupra extremităţii cefalice. Manifestările clinice sunt determinate de edemul cerebral, sindromul de hipertensiune intracraniană şi de epuizarea mecanismelor reglatorii .

Insolaţia reprezintă un complex de simptome determinate de acţiunea combinată a căldurii şi luminii solare asupra extremităţii cefalice. Manifestările sunt profund influenţate de reactivitatea individuală. Ele sunt determinate în primul rând de tulburările vasomotorii ale circulaţiei cerebrale şi secundar de hipertermia care însoţeşte sindromul:

vasodilataţia cerebrală, creşterea permeabilităţii vaselor cerebrale ceea ce detemină edem cerebral şi hipertensiune intracraniană

hipertermia exagerată compromite capacitatea de termoreglare a termostatului hipotalamic precum şi funcţionarea altor centri vitali.

Scanned with OKEN Scanner

Tabloul clinic este iniţial caracterizat prin cefalee puternică determinată de sindromul meningeal, asociată cu irascibilitate şi aritmii. În formele severe, manifestările clinice sunt dominate de simptome psihice (accidente confuzionale, delir, halucinaţii, amnezie), nervoase (semne de iritaţie meningeală prezente, convulsii epileptiforme, comă) şi cardiace (tahicardie, puls filiform).

HIPERTERMIA MALIGNĂ

Afecţiune a fost asociată cu anesteziile generale la care s- au administrat succinilcolina ca miorelaxant şi halotanul ca anestezic. Este vorba despre un proces de contractură musculară prelungită până la rigiditate, urmată de rabdomioliză. Hipertermia malignă apare de obicei la pacienţi care au o afecţiune genetică musculară (miopatie), chiar dacă aceasta este asimptomatică. Rudele pacienţilor au şi ei markeri serici de rabdomioliză (creşterea creatinfosfokinazei serice).

Succinilcolina este un miorelaxant cu acţiune curarizantă depolarizantă şi acetilcolinomimetică; ea se fixează pe pe receptorii colinergici de la nivelul plăcii neuromusculare şi îi activează, provocând depolarizarea membranei. Acţiunea miorelaxantă se produce la pacienţii normali prin generarea unui fenomen de adaptare a membranei musculare, care devine o zonă inexcitabilă ce nu poate propaga potenţialul de acţiune. Halotanul acţionează tot pe membrana musculară crescând calciul mioplasmatic, ceea ce determină creşterea contractilităţii. Pacienţii care au predispoziţie la hipertermie malignă prezintă o exagerare a răspunsului activator la succinilcolină, prezentând iniţial fasciculaţii musculare. La aceasta se adaugă şi o anomalie genetică a unor receptori situaţi pe membrana reticolului endoplasmic, receptori numiţi RYR (ryanodine receptors). Normal, activarea acestor receptori determină eliberarea Ca din reticolul endoplasmic, prin deschiderea canalelor de Ca, favorizînd astfel procesul de cuplare a exitaţiei cu contracţia. Mutaţii ale genei pentru RYR au fost evidenţiate şi la pacienţi fără boli musculare simptomatice şi în condiţii nonanestezice, dar care prezintă creşteri ale creatinfosfokinazei serice. Asocierea dintre miorelaxant şi halotan, pe fondul unei predispoziţii genetice, care este anomalia RYR, determină rigiditatea musculară cu creşterea termogenezei, urmată de rabdomioliză.

Clinic, pacienţii prezintă, imediat după intervenţia chirurgicală, spasme musculare şi rigiditate, concomitent cu creşterea rapidă a temperaturii până la 42° C. Hipertermia se asociază cu tahicardie sau aritmii grave, cianoză şi sindrom de hipercoagulabilitate, cu coagulare intravasculară diseminată.

Hipertermia malignă este o formă de hiper–termie, care apare în condiţiile anesteziilor generale asociate cu anestezice volatile de tip halotan; ambele cresc Ca^{2+} intracelular, pe fondul unei predispoziţii genetice reprezentate modificarea receptorilor RYR. Contractura musculară intensifică termogeneza.

Scanned with OKEN Scanner

Rabdomioliza determină creşterea mioglobinei serice şi urinare, cu posibilitatea formării cilindrilor mioglobinici şi obstrucţie tubulară acută. Mortalitatea este foarte mare (75%) şi este datorată leziunilor celulare produse de hiperpirexie, insuficienţei renale acute şi a complicaţiilor CID.
Determinările de laborator evidenţiază semne de liză celulară generalizată (hiperkalemie, hiperpotasemie) şi de rabdomioliză (creşterea creatinfosfokinazei serice), hipocalcemie, mioglobinemie şi mioglobinurie.

REACŢIA FEBRILĂ

Reacţia febrilă este o formă de hipertermie caracterizată prin ridicarea nivelului de reglare a centrului termostatic din hipotalamus şi modificarea valorii *set-point- ului* la un nivel superior celui de 37° C.

Febra este o stare de hipertermie determinată de creşterea temperaturii de referinţă a centrului reglator hipotalamic (set point), ceea ce determină modificări metabolice celulare generalizate, care duc la accentuarea termogenezei şi scăderea termolizei, cu creşterea temperaturii corporale. Deplasările echilibrului termostatic al hipotalamusului la un nivel superior celui fiziologic (37° C) apare ca urmare a restructurării sale funcţionale, consecutiv acţiunii unor substanţe chimice numite pirogeni.
Febra este considerată o reacţie nespecifică de apărare a organismului, datorită efectelor sale benefice care intensifică mecanismele defensive ale organismului împotriva unei varietăţi foarte mari de factori determinanţi:

- infecţii (virale, bacteriene, parazitare, fungice)
- inflamaţii declanşate de mecanisme imune şi autoimune: reacţii de hipersensibilizare la medicamente, hemoliza imună, boli de sistem (lupusul eritematos sistemic)
- neoplazii maligne, mai ales cele ale sistemului limfatic şi hemopatiile maligne; tumorile solide determină febră în urma proceselor de metastazare şi necroză tumorală
- afecţiuni însoţite de tromboze şi inflamaţii vasculare, obstrucţii arteriale şi infarcte: infarctele cerebrale, renale, miocardice, mezenterice
- rabdomioliza determinată de cauze diverse, inclusiv traumatismele
- boli de metabolism care prezintă complicaţii acute: guta, diabetul zaharat, profiria
- boli metabolice, care prezintă o dereglare a mecanismelor de control ale termogenezei: criza adisoniană, tireotoxică sau de feocromocitom
- afecţiuni cerebrale, care determină afectarea directă a hipotalamusului: sindromul de hipertensiune intracraniană prin tumori sau hemoragii subarahnoidiene sau intracerebrale

Restructurarea funcţională a termostatului este declanşată de acţiunea unor substanţe numite *pirogeni*. Sinteza pirogenilor este indusă de o foarte mare varietate de factori, care au, ca substrat fiziopatologic comun, declanşarea unei reacţii inflamatorii. Pirogenii exogeni activează celule care aparţin sistemului imun şi determină sinteza pirogenilor endogeni.

Restructurarea funcţională a centrului termic din hipotalamus se produce prin două mecanisme:

Scanned with OKEN Scanner

- prin afectarea directă a termostatului
- prin intervenţia unor molecule endogene sau exogene numite pirogeni

Moleculele stimulatoare exogene (pirogeni exogeni) sunt:

- microorganisme şi extracte din acestea (endotoxine, exotoxine, polizaharide capsulare, tuberculina)
- polinucleotide sintetice
- hormoni progestativi

Deşi au o structură chimică variată, pirogenii exogeni au un mecanism de acţiune comun: ei interacţionează cu celule care secretă pirogeni endogeni, determinând secreţia lor sau sinteza de novo.

Pirogenii endogeni majori sunt interleukinele 1(IL 1α şi 1β) şi caşectina (factorul de necroză tumoral, TNF). Aceste substanţe sunt glicoproteine cu structură similară şi cu multe acţiuni comune. Recent s-a descoperit că şi interferonii (IFN α, β şi γ) au activitate pirogenică, deşi mecanismul de acţiune este necunoscut. În prezent se utilizează termenul de citokine pirogene, deoarece s- a constatat că şi alte interleukine pot avea acţiune pirogenă: IL-2, IL-6. Celule producătoare de substanţe pirogene sunt în general celule care aparţin sistemului fagocitelor mononucleate: monocite, macrofage, astrocite gliale, celule Kupffer. Cooperarea intercelulară face ca şi alte celule, care nu aparţin sistemului imun, să producă pirogeni: celule endoteliale, keratinocite, fibroblaşti, celule musculare netede.

Pirogenii endogeni se numesc *citokine pirogene*. Cele mai importante sunt interleukina 1 şi factorul de necroză tumoral. Acţiune pirogenă mai prezintă interleukinele 2 şi 6, precum şi interferonii. Ele sunt sintetizate şi de alte tipuri celulare, care nu fac parte din sistemul imun.

Pirogenii exogeni determină febră prin stimularea celulelor producătoare de pirogeni endogeni. De obicei, aceste celule sunt celule prezentatoare de antigen (antigen presenting cells, APC) şi ele sunt capabile să proceseze molecula exogenă, activându-şi propriile capacităţi de sinteză proteică sau să stimuleze limfocitele pentru a sintetiza substanţe pirogene.Unii pirogeni exogeni au mecanism de acţiune diferit. Astfel, endotoxinele bacteriilor Gram negative sunt capabile să stimuleze direct sinteza de prostaglandine hipotalamice, acestea din urmă reprezentând mecanismul molecular direct al efectului pirogen.

Datorită modalităţii specifice de activare a celulelor imune, superantigenele determină sinteza masivă de citokine, care inhibă răspunsul imun specific, dar determină febră intensă şi *şoc toxic citokinic*, asemănător patogenic cu şocul septic.

Superantigenele sunt produse de patogeni variaţi şi interacţionează cu moleculele MHC II şi cu receptorul limfocitelor T (TCR) fără o procesare anterioară şi într- o manieră diferită de peptidele normale: ele leagă simultan partea laterală a moleculelor MHC II de pe APC şi domeniul corespunzător al TCR; această legătură nu este restricţionată strict de principiul complementarităţii, ceea ce face ca o moleculă de superantigen să interacţioneze cu mai multe fragmente variabile ale TCR. La un moment dat, un superantigen poate lega 2-20% din totalul limfocitelor T. Aceasta nu induce un răspuns imun specific pentru patogenul care este sursa superantigenului, dar determină o producere

Scanned with OKEN Scanner

masivă de citokine de către limfocitele $CD4^+$, care inhibă răspunsul imun specific şi determină febră intensă cu şoc toxic citokinic, în absenţa completă a unui răspuns defensiv eficient. Superantigenele bacteriene sunt reprezentate de către enterotoxinele stafilococice şi toxina sindromului de şoc toxic. Superantigenele virale e posibil să fie prezente în structura virusului rabic şi a virusului Ebstein Barr.

Există un control al producţiei de IL-1 prin feed- back pozitiv, care este exercitat de IL-1 şi de TNF. Deasemenea, producţia de IL-1 şi TNF de către macrofage, poate fi amplificată de către IFN- γ. Hormonii glucocorticoizi pot inhiba transcripţia genei ce codifică pentru Il-1 şi TNF, dar nu inhibă producerea de pirogeni preformaţi. Acelaşi efect în prezintă şi prostaglandinele E. Un efect reglator negativ îl prezintă Il-1 însăşi, care îşi inhibă propria acţiune periferică, printr- un proces de *down regulation* asupra propriilor receptori.

Acţiunea periferică a celor doi pirogeni endogeni majori se exercită prin intermediul unor receptori specifici. Cele mai multe efecte sunt mediate de către metaboliţi ai acidului arahidonic. Totuşi, faptul că au şi efecte individuale, conduce la ipoteza că au căi de semnalizare intracelulară diferite.

Acţiunea centrală a IL1 şi a TNF se realizează via receptori specifici, având ca efectori metaboliţi ai acidului arahidonic. *Prostaglandina E2* la nivelul hipotalamusului, unde determină restructurarea funcţională a centrului termic prin intermediul AMPc ca mesager secund. Astfel nivelul de reglare a centrului termic se ridică la un nivel superior.

La nivelul sistemului nervos central a fost evidenţiată prezenţa receptorilor pentru IL-1 şi TNF. Aceste citokine leagă receptori specifici situaţi pe celulele endoteliale ale capilarelor dintr-o structură numită organul vascular al laminei terminale, care va determina sinteza de prostaglandine din grupul E. Prostaglandina E_2 difuzează în hipotalamusul anterior şi determină restructurarea funcţională a centrului termic prin intermediul AMPc ca mesager secund.

Aşadar, primele etape în evoluţia febrei sunt activarea celulelor producătoare de pirogeni endogeni, sinteza şi acţiunea lor la nivel hipotalamic. Când nivelul de reglare a termostatului hipotalamic se ridică la un nivel superior, procesele metabolice declanşate vor determina ca, în câteva ore, temperatura organismului să atingă valoarea noului set- point. Atât timp cât persită factorul care a declanşat modificarea set- point- ului hipotalamic, temperatura corpului este supusă mecanismelor de reglare de tip feed- back, dar în jurul unei valori superioare. Datorită acestei particularităţi, reacţia febrilă se deosebeşte de orice alt tip de hipertermie.

Evoluţia reacţieie febrile

Durata perioadei de latenţă şi intensitatea reacţiei febrile depinde de *potenţialul* defensiv al organismului.

Derularea acestor evenimente face ca reacţia febrilă să prezinte patru etape:

Perioada de latenţă

Influenţată profund de reactivitatea organismului, această etapă presupune acţiunea pirogenilor endogeni asupra celulelor secretante de pirogeni endogeni şi acţiunea pirogenilor

Scanned with OKEN Scanner

endogeni asupra hipotalamusului, cu ridicarea nivelului de reglare.

Perioada de creştere a temperaturii
Această etapă se caracterizează printr- un dezechilibru temporar dintre termogeneză şi termoliză, cu intensificarea mecanismelor termogenetice asemănătoare celor adaptării fiziologice la frig. Deoarece temperatura sângelui care irigă centrul hipotalamic este mai mică decât a acestuia, răspunsul normal al său este de a acţiona în sensul creşterii temperaturii corpului. Persoana are senzaţia de frig. Sunt declanşate mecanismele termogenetice (contracţii musculare sub formă de frison) şi cele de conservare a căldurii (piloerecţie, vasoconstricţie cutanată). Frisonul continuă până când temperatura organismului atinge valoarea noului set- point.

Perioada de stare
Este perioada care durează atât timp cât acţionează factorul declanşant. Noul punct homeotermic este stabilizat, cu restabilirea echilibrului dintre termogeneză şi termoliză, dar posibilităţi limitate de termoreglare.

Perioada de scădere a temperaturii
Este caracterizată printr- un nou dezechilibru dar în favoarea termolizei.Este o situaţie similară cu cea în care centrul termic ar fi irigat cu sînge cu o temperatură excesiv de înaltă: sunt exitaţi neuronii sensibili la cald, cu declanşarea mecanismelor de termoliză de creştere a secreţiei sudorale şi vasodilataţie.
Scăderea temperaturii se poate realiza în două moduri:
- *in lisis:* progresiv şi într- un rimt lent
- *in crisis:* brusc şi într- un ritm rapid, cu vasodilataţie cutanată intensă şi transpiraţii în flux abundent; secreţia sudorală este bogată în electroliţi, deoarece fluxul sudoral intens împiedică reabsorbţia Na şi Cl la nivelul canalelor glandulare excretorii. Aceasta poate favoriza un dezechilibru hidro- electrolitic.

Efectele sistemice ale citokinelor pirogene explică manifestările clinice generale ale reacţiei febrile şi justifică rolul benefic al creşterii temperaturii în intensificarea mecanismelor de apărare specifice şi nespecifice.

Citokinele inflamatorii sunt responsabile de manifestările sistemice care însoţesc reacţia febrilă, multe din acestea implicând intermediari ai acidului arahidonic:
intensificarea mielopoezei, creşterea sintezei de leucocite; creşterea metabolismului oxidativ leucocitar şi a fagocitozei
intensificarea reacţiei inflamatorii prin inducerea vasodilataţiei, a sintezei de proteine de adeziune, de factor de activare plachetar, precum şi prin creşterea expresiei trombomodulinei pe celulele endoteliale
inducerea unei stări hipercatabolice prin proteoliză musculară, glicogenoliză şi mobilizarea lipidelor din adipocite

Scanned with OKEN Scanner

cașectina determină anorexie, ceea ce împreună cu starea hipercatabolică, conduce la scădere ponderală
modificarea sintezei proteice la nivel hepatic, cu apariția proteinelor de fază acută
apariția profilului endocrin care însoțește reacția febrilă, cu creșterea ACTH- ului, a cortizolului, a β- endorfinei și a catecolaminelor
inducerea activării fibroblastelor și a proceselor de vindecare, a osteoclastelor și a eliberării de proteaze de către condrocite, ceea ce determină, în anumite circumstanțe, leziuni distructive osteoarticulare
IL1 astrocitară determină deprimarea SNC și o stare de somnolență
Se poate observa că cele două citokine pirogene- TNF și IL1- acționează sinergic și aditiv. Totuși, ele pot avea și efecte individuale. IL1, spre deosebire de TNF, exercită un efect de feed- back pozitiv asupra răspunsului imun specific: activarea limfocitelor T și secreția de IL2, precum și stimularea proliferării limfocitelor B cu intensificarea răspunsului umoral.

Semnificația biologică a reacției febrile

Reacția febrilă dovedește o capacitate reactivă superioară a organismului. Ea este asociată cu intensificarea reacției inflamatorii și imune.

S-a constatat că, în anumite limite de temperatură și la un organism normal, reacția febrilă dovedește o capacitate reactivă superioară a organismului. Ea este considerată un indicator a stării de sănătate. Hiperpirexia a fost folosită în tercut pentru ameliorarea simptomelor din neurosifilis și artritele cronice. Factorii care acționează asupra organismului, considerați factori etiologici ai febrei, au efecte mult mai grave la persoane cu o reactivitate alterată, care nu pot dezvolta o reacție febrilă (canceroși, cașectici, alcoolici, imunodeprimați).
Efectele benefice ale febrei sunt:

- Intensificarea reacției inflamatorii: este intensificată mielopoeza precum și funcțiile leucocitelor (chemotactismul, fagocitoza și capacitatea bactericidă)
- Intensificarea răspunsului imun specific: crește activitatea limfocitelor T-helper, sinteza de interferon, proliferarea limfocitelor B și sinteza de anticorpi
- Fragilizarea membranei virusurilor, scăderea proliferării virale și bacteriene; de exemplu rinovirusurile, care sunt răspunzătoare de cele mai multe infecții ale tractului respirator își opresc proliferarea la temperatura de 37,5° C.

Scanned with OKEN Scanner

Efectele adverse ale febrei sunt:

Datorită mecanismelor adaptative cardiovasculare şi respiratorii pe care le solicită, reacţia febrilă are un efect nociv la organismele cu afecţiuni preexistente şi cele care au vârste extreme.

- Scădere ponderală prin hipercatabolism şi anorexie
- Febra necesită o adaptare din partea aparatelor cardiovascular şi respirator. De exemplu, creşterea temperaturii cu 1° C determină creşterea frecvenţei cardiace cu 15 bătăi /minut. Lipsa acestui paralelism dintre creşterea tenmperaturii şi a frecvenţei cardiace (disociaţia sfigmotermică) poate da indicaţii despre etiologia reacţiei febrile: de exemplu, o tahicardie mai mare decât cea anticipată după intensitatea febrei, se întâlneşte în embolia pulmonară; asocierea febrei cu bradicardia este relativ specifică pentru febra tifoidă. Reacţia febrilă se poate însoţi de aritmii, determinate de acţiunea unor toxine asupra miocardului sau de degerescenţa sa prin hiperpirexia de lungă durată. Reacţia febrilă necesită un mecanism adaptativ din partea miocardului, exprimat prin creşterea debitului cardiac şi tahicardie. Acestea necesită creşterea consumului cardiac de oxigen, deci devine nociv la persoanele cu afecţiuni preexistente cardiace, la care hiperpirexia poate fi un factor adjuvant pentru decompensare.
- Scade hematoza la nivel pulmonar, ceea ce determină dispnee cu tahipnee. Hipoxia este un factor care limitează metabolismul general.
- Scad secreţiile digestive, ceea ce limitează capacitatea motorie şi de absorbţie a tubului digestiv
- Creşte rate metabolică, consumul de oxigen, în condiţiile scăderea funcţiei detoxifiante renale şi hepatice, ceea ce favorizează acidoza metabolică
- Temperaturile foarte mari determină imunodepresie
- Temperatura crescută modifică activitatea cerebrală, atât prin apariţia edemului cerebral datorită vasodilataţiei, cât şi datorită hipoxiei cerebrale. Aceasta explică cefaleea. La vârstele extreme (batrâni şi nou- născuţi) consecinţele pot fi mult mai grave, depinzând şi de reactivitatea organismului: scade pragul pentru convulsii, pot apare delir şi convulsii.

FIZIOPATOLOGIA HIPOTERMIILOR

Hipotermiile sunt tulburări ale homeostaziei termice caracterizate prin scăderea temperaturii centrale sub 35° C, datorată unui bilanţ caloric negativ.

Hipotermiile se instalează ca urmare a exagerării termolizei, a insuficienţei termogenezei, sau, mai frecvent, ca urmare a asocierii ambelor mecanisme. Ele pot fi consecinţa depăşirii capacităţii funcţionale a mecanismelor de termoreglare sau a alterării acestor

Scanned with OKEN Scanner

În funcţie de mecanismele de producere, hipotermiile se clasifică în mecanisme.hipotermii fiziologice, patologice şi induse medical.

Hipotermiile fiziologice

Hipotermiile fiziologice şi patologice sunt determinate de situaţii clinice care asociază scăderea proceselor de termogeneză şi intensificarea proceselor de termoliză.

Hipotermiile fiziologice apar atât la om cât şi la animale în sezonul rece.La animale, această tulburare este numită hibernaţie naturală şi este un fenomen bioritmic, determinat de scăderea intensităţii metabolismului bazal şi scăderea primitivă a funcţiilor, ceea ce induce scăderea termogenezei. La oameni, se pot întâlni hipotermii în timpul somnului profund. La vârstele extreme hipotermiile sunt mai frecvente. Nou născuţii au o suprafaţă corporală mare în raport cu greutatea lor, iar vasele au un tonus vasomotor insuficient dezvoltat, ceea ce permite accentuarea termolizei; deasemenea, mecanismele termogenetice sunt slabe, nu fac frison. La bătrâni hipotermia este consecinţa atât a limitării capacităţii termogenetice, prin leziunile aterosclerotice cerebrale şi scăderii eficienţei mecanismelor de reglare neuroendocrine cât şi a exagerării termolizei prin reducerea reactivităţii vaselor tegumentare.

Hipotermiile patologice

Hipotermiile patologice pot apare în următoarele situaţii:

- Accidental, prin imersia corpului în apă rece. Deoarece, apa are o căldură specifică mai mare decât cea a aerului, hipotermia în aceste condiţii se instalează mult mai rapid
- Consum de alcool şi expunerea la frig: alcoolul determină deprimarea SNC cu scăderea termogenezie, precum şi vasodilataţie periferică cu creşterea termolizei

Afecţiuni grave care scad termogeneza prin epuizarea posibilităţilor termogenetice: şoc, arsuri, inaniţie, cancer în stadiul avansat. Acestea sunt mult mai grave la pacienţi cu risc crecut: hipotiroidieni, alcoolici, cei care au insuficienţe de organ sau cei cu comă diabetică cetoacidotică

Alterarea primitivă a mecanismelor de termoreglare prin afectarea directă sau reflexă a centrului termic: leziuni hipotalamice prin tumori sau epilepsie diencefalică, leziuni medulare.

Mecanismele adaptative ale organismului în condiţii de hipotermie explică manifestările clinice:

- hipotermiile uşoare, când temperatura centrală este cuprinsă între 34 - 35° C. Ele se însoţesc de mecanisme compensatorii pentru a normaliza temperatura: creşterea activităţii simpatice cu tahicardie, vasoconstricţie cutanată şi creşterea secundară a debitului cardiac. Tensiunea arterială creşte progresiv şi apare hiperventilaţia. Creşte filtrarea glomerulară şi apare poliuria

Scanned with OKEN Scanner

de frig. După câteva ore apare deshidratarea şi hemoconcentraţia, prin trecerea apei în sectorul intracelular, datorită leziunilor membranei celulare.

- hipotermiile medii, în care temperatura centrală este cuprinsă între 30 - 34° C.
- hipotermiile severe, în care temperatura centrală nu depăşeşte 30° C.

Hipotermiile medii şi severe prezintă următoarele consecinţe:

După o perioadă de adaptare a organismului la temperatura scăzută, apare o tendinţă de deprimare a tuturor funcţiilor, ca urmare a scăderii intensităţii metabolismului şi a leziunilor celulare specifice.

- Scad posibilităţile termogenetice: intensitatea metabolismului bazal sacde cu 6% pentru fiecare scădere a temperaturii cu 1° C, ceea ce determină scăderea consumului de oxigen şi a formării de dioxid de carbon. Nivelul insulinei scade, ceea ce explică hiperglicemia şi scăderea glicolizei. Frisonul scade şi încetează la 27° C.
- Activitatea cardiacă scade progresiv; pot apare aritmii favorizate de hipoxieşi de disfuncţii ale sistemului nervos vegetativ. La 25° C apare fibrilaţia ventriculară sau stop cardiac.
- Scade activitatea respiratorie, reflexul de tuse şi activitatea aparatului muco- ciliar. Aceasta favorizează hipoxia şi deprimarea mecanismelor de apărare ale aparatului respirator
- Se produce alterarea ireversibilă a membranei celulare şi degenerescenţă celulară, prin formare de cristale de gheaţă în citoplasmă. Aceasta determină un grad de hiperhidratare celulară şi edem al pielii.
- Hemoconcentraţia secundară determină creşterea vâscozităţii sângelui şi favorizează sindromul de CID.

Hipotermiile induse medical

Sunt hipotermii provocate cu scopul de a ajuta procesele de anestezie generală şi pregătirea preoperatorie în diverse intervenţii chirurgicale pe cord sau pe vasele mari, metode care necesită oprirea activităţii cardio- vasculare pentru o perioadă îndelungată.

Hipotermiile induse sunt adjuvante ale anesteziei generale în intervenţii chirurgicale care necesită stop cardiac prelungit. Scăderea temperaturii creşte rezistenţa ţesuturilor la hipoxie.

În condiţii de anestezie profundă şi de răcire a sângelui prin circulaţie extracorporeală, temperatura corpului poate fi scăzută până la 8° C, situaţie în care metabolismul bazal este doar 16% din metabolismul normal. Aceasta creşte rezistenţa ţesuturilor la hipoxie şi scade necesităţile metabolice. Consumul redus de oxigen, scăderea intensităţii metabolismului şi tendinţa progresivă de deprimare a funcţiilor face ca necesarul de oxigen şi producerea de acid lactic să scadă, ceea ce anulează efectele unui stop cardiac prelungit şi nu apar leziuni celulare induse de hipoxie.

Scanned with OKEN Scanner

Paralel cu scăderea temperaturii, la nivelul creierului există o reducere şi a metabolismului anaerob, ceea ce diminuă acumularea de produşi acizi de metabolism intermediar.
Activitatea cardiovasculară deprimată revine la normal după reîncălzire treptată; circulaţia extracorporeală nu se suprimă decât după reluarea contractilităţii cardiace normale.

TESTE

Întrebări tip complement simplu

1. Reacţia febrilă se asociază cu *următoarele modificări* cu EXCEPŢIA:
   A. activarea macrofagelor
   B. nivel crescut de TNF seric
   C. ridicarea nivelului de reglare a termostatului hipotalamic
   D. mecanisme de termoreglare normale dar depăşite funcţional
   E. apariţia şi intensitatea sa are o predispoziţie genetică

2. Următorii agenţi au rol de pirogeni endogeni cu EXCEPŢIA:
   A. interleukina 1
   B. TNF
   C. Proteine virale
   D. Interferoni
   E. Interleukina 6

3. Următoarele situaţii pot conduce la supraîncălzire cu o EXCEPŢIE:
   A. activitate musculară intensă efectuată în mediu cald şi umed
   B. deshidratare hipernatremică hipertonă
   C. hiposecreţia de hormoni tiroidieni
   D. leziuni ale sistemului nervos central (encefalite, traumatisme)
   E. medicamente care inhibă secreţia sudorală (parasimpaticolitice de tip atropină)

4. Următoarele mecanisme contribuie la transferul de căldură în mediu cu o EXCEPŢIE:
   A. Radiaţia
   B. Conducţia
   C. Convecţia
   D. Transpiraţia
   E. Hipoventilaţia

Scanned with OKEN Scanner

Întrebări tip complement grupat

La următoarele întrebări răspundeţi după modelul de mai jos:

A. Dacă afirmaţiile 1, 2 şi 3 sunt corecte
B. Dacă afirmaţiile 1 şi 3 sunt corecte
C. Dacă afirmaţiile 2 şi 4 sunt corecte
D. Dacă numai afirmaţia 4 este corectă
E. Dacă toate afirmaţiile sunt corecte sau nici o afirmaţie nu este corectă

5. Care din următoarele afirmaţii despre termoreglare sunt adevărate:

1. Termoreglarea realizează un permanent echilibru între procesele de termogeneză şi termoliză
2. Controlul temperaturii corporale este realizat de centrul nervos din aria preoptică a hipotalamusului
3. Reglarea temperaturii se realizează printr-un proces de feedback
4. Vasodilataţia contribuie la creşeterea temperaturii corpului
5. Piloerecţia favorizează scăderea temperaturii corpului

6. Care din următoarele mecansime contribuie la pierderea de temperatură:

1. Vasodilataţie
2. Transpiraţie
3. Scăderea proceselor metabolice
4. Vasoconstricţie
5. Piloerecţie

Întrebări tip asociere simplă

Asociaţi noţiunile din prima coloană cu cele corespunzătoare din a doua coloană:

7. Catecolaminele
8. Muşchii scheletici
9. Hormonii tiroidieni
10. Vasoconstricţia cutanată
11. Muşchii erectori ai firului de păr

A. Furnizează substratul energetic prin lipoliză şi glicogenoliză
B. Intensifică metabolismul bazal celular
C. Prin piloerecţia dublează grosimea stratului izolator tegumentar
D. Sunt cei mai mari producători de energie
E. Dirijează sângele spre teritoriile profunde

Scanned with OKEN Scanner

Întrebări tip cauză-efect

La întrebările cu DEOARECE răspundeţi după următorul model:

A. Dacă ambele afirmaţii sunt adevărate şi între ele există o relaţie cauză-efect
B. Dacă ambele afirmaţii sunt adevărate, dar între ele nu există relaţie cauză-efect
C. Dacă prima afirmaţie este adevărată, iar a doua este falsă
D. Dacă prima afirmaţie este falsă, iar a doua este adevărată
E. Dacă ambele afirmaţii sunt false

12. Febra este o reacţie defensivă utilă organismului DEOARECE ea stimulează celelalte mecanisme de apărare ale organismului.

13. Se consideră că hipertermia malignă este un proces determinat genetic DEOARECE ea este asociată cu un defect genetic al transportului de calciu la nivelul reticolului sarcoplasmic

14. Termogeneza este un proces predominant fizic DEOARECE producerea de căldură se realizează prin creşeterea ratei metabolismului bazalal celulelor corpului.

15. Consumul de alcool şi expunerea la frig determină hipotermia DEOARECE alcoolul are ca efect deprimarea SNC cu scăderea termolizei, precum şi vasodilataţie periferică cu creşterea termogenezei.

Scanned with OKEN Scanner

Capitolul 9.

FIZIOPATOLOGIA ŞOCULUI

DEFINIŢIE

Şocul este un sindrom plurietiologic evolutiv, care se caracterizează printr-o tulburare hemodinamică gravă, cu hipoperfuzie tisulară, datorită reducerii volumului sanguin sau debitului cardiac.

Şocul este un sindrom plurietiologic evolutiv, care se caracterizează printr-o tulburare hemodinamică gravă, cu hipoperfuzie tisulară, datorită reducerii volumului sanguin sau debitului cardiac, ceea ce conduce la un volum sanguin circulator efectiv (VSCE) inadecvat. Ca urmare a perfuziei deficitare, apare un aport insuficient de oxigen şi nutrimente la ţesuturi, precum şi o înlăturare deficitară a metaboliţilor. Hipoxia celulară induce o comutare a metabolismului aerobic în anaerobic, ceea ce determină creşterea producţiei de lactat şi uneori acidoză lactică. Dacă la debut tulburările metabolice şi hemodinamice sunt corectabile şi duc la leziuni celulare reversibile, persistenţa şi înrăutăţirea şocului conduc la leziuni ireversibile şi moartea celulelor şi uneori a pacientului.

Astfel, şocul reprezintă o situaţie fiziopatologică caracterizată prin reducerea perfuziei tisulare, scăderea aportului de oxigen sub nivelul necesităţilor metabolice şi care se însoţeşte, de obicei, de scăderea presiunii arteriale. Termenul "şoc" subînţelege toate reacţiile hemodinamice care au loc ca răspuns la tulburările homeostaziei presionale, axa fiziopatologică caracteristică oricărei forme de şoc fiind disvolemia (scăderea VSCE).

Şocul nu este o boală, ci o situaţie fiziopatologică, care complică diverse stări maladive şi care la rândul ei se poate complica, datorită formării unor cercuri vivioase care agravează progresiv starea pacientului, chiar dacă este eliminată cauza. Şocul este o expresie a dereglării mecanismelor de apărare-compensare, este o modalitate reactivă dizarmonică a organismului la o agresiune majoră, cum ar fi hemoragii masive, traumatisme severe, arsuri întinse, infarct miocardic larg, embolie pulmonară masivă sau septicemie bacteriană.

ETIOLOGIA ŞOCULUI

Şocul poate fi clasificat în şoc cardiogen, hipovolemic şi de distribuţie.

Şocul poate fi produs de orice factor care poate altera funcţia inimii, volemia sau presiunea arterială. Cea mai frecventă clasificare a şocului este în şoc cardiogen, hipovolemic şi de distribuţie (tabel I).

Şocul cardiogen se caracterizează prin disfuncţia ventriculului stâng, ceea ce conduce la scăderea debitului cardiac şi hipoperfuzie tisulară. Şocul cardiogen produs de infarctul de

Scanned with OKEN Scanner

miocard acut este consecinţa pierderii a peste 40% din miocardul ventricular stâng.

Şocul hipovolemic apare ca urmare a unui volum inadecvat de sânge sau de plasmă, asociată cu o diminuare cu mai mult de 40% a volemiei. Scăderea volemiei va conduce la reducerea returului venos şi, mai departe, la scăderea debitului cardiac şi a perfuziei tisulare.

Şocul distributiv (vasogen) se caracterizează prin vasodilataţie periferică, scăderea returului venos şi a debitului cardiac. Cel mai frecvent întâlnit şoc vasogen este şocul septic. Acesta se dezvoltă în cadrul infecţiilor severe ca urmare a vasodilataţiei produse de mediatorii eliberaţi de celulele inflamatorii şi endoteliale activate. Şocul septic se combină cu şocul hipovolemic datorită scăderii volemiei prin procesul de extravazare a plasmei în urma leziunilor endoteliale întinse.

Şocul neurogen se caracterizează prin vasodilataţie cu stagnarea sângelui în vase şi tulburarea întoarcerii venoase.

Şocul anafilactic este o tulburare hemodinamică gravă, rezultând prin activarea Ig E prezente pe bazofile şi mastocite, ceea ce conduce la degranularea brutală a acestora şi eliberarea de histamină.

Oricare ar fi cauza şocului, mecanismul hipoperfuziei este *scăderea debitului cardiac*, fie ca urmare a insuficienţei funcţiei cordului de a pompa un volum normal de sânge, fie scăderii volumului de sânge, ca urmare a reducerii returului venos.

Tabel I. Etiologia şocului

Şocul cardiogen
- infarctul acut de miocard
- complicaţii mecanice (insuficienţă mitrală acută, ruptură septală interventriculară, ruptura peretelui ventricular, anevrism ventricular stâng)
- aritmii (bradi sau tahiaritmii)
- miopatii
Şocul hipovolemic
- hemoragic
- deficite volemice sau sechestrări de lichide (vărsături, diaree, transpiraţii, poliurii, arsuri, peritonite, ascite etc)
Şocul distributiv
a. Septic
- endotoxic
- secundar infecţiilor specifice
b. Neurogen
- cerebral
- spinal
- disautonomic
c. Anafilactic
- medicamente
- alimente
- venin de insecte

Scanned with OKEN Scanner

Astfel, în oricare formă de şoc, mecanismul hipoperfuziei este scăderea debitului cardiac, fie ca urmare a insuficienţei funcţiei cordului de a pompa un volum normal de sânge, fie scăderii volumului de sânge, ca urmare a reducerii returului venos.

STADIILE ŞOCULUI

Au fost identificate 2 etape mari în evoluţia şocului:

I. **Stadiul reversibil**
II. **Stadiul ireversibil**

I. ŞOCUL REVERSIBIL

Se împarte la rândul lui în două faze:

1. **Non-progresivă (compensată)**
2. **Progresivă (decompensată)**

1. faza non-progresivă (compensată)

În faza de compensare multe mecanisme compensatorii sunt activate în răspuns la agresiunea iniţială. Astfel se realizează:

a. **Adaptarea hemodinamică**
b. **Adaptarea metabolică**

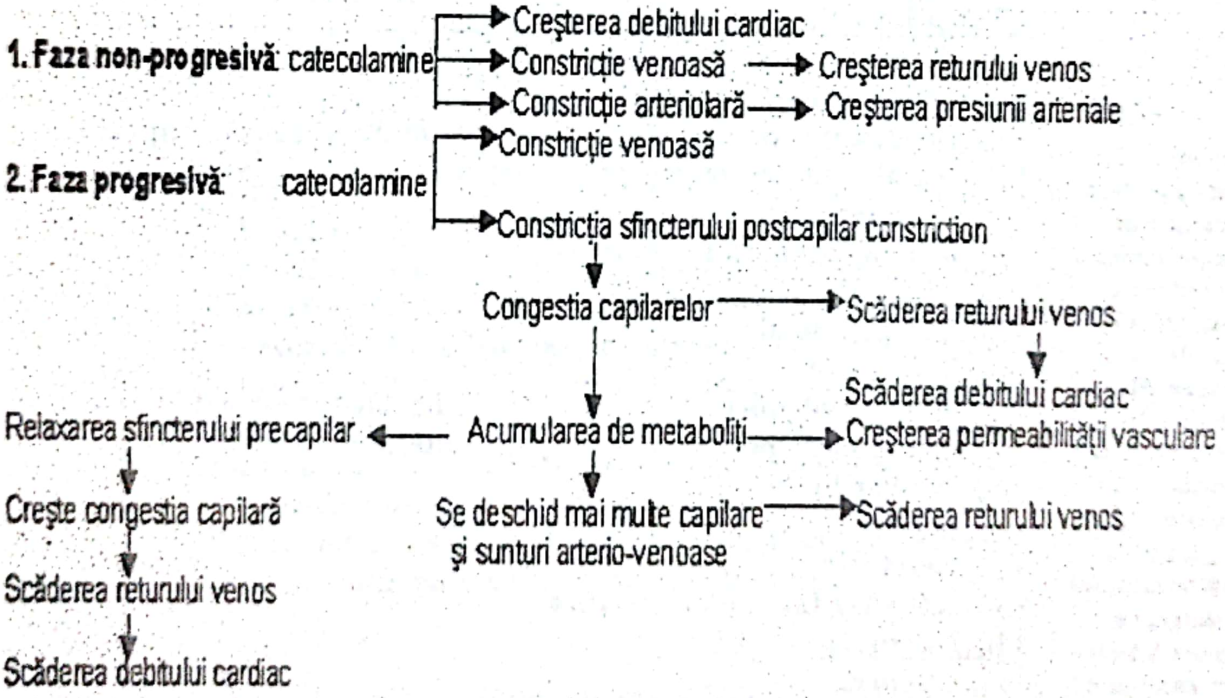


Fig.1. Modificări hemodinamice în şoc

Scanned with OKEN Scanner

Adaptarea hemodinamică

Mecanismele de adaptare la scăderea VSCE sunt redistribuirea sângelui şi refacerea volumului sanguin.

Prin diferite mecanisme (hemoragie, scăderea funcţiei de pompă a inimii, leziuni vasculare) volumul sanguin circulant efectiv scade. Mecanismele de adaptare pentru menţinerea funcţiilor vitale (nervoasă, cardiacă, respiratorie) sunt:

- redistribuirea sângelui dinspre periferie spre organele vitale
- reconstituirea volumului sanguin

Redistribuirea sângelui

Mecanismele compensatorii (fig.1) prin care se realizează redistribuirea sângelui implică:

a. Sistemul nervos simpatic
b. Eliberarea de substanţe vasoconstrictoare şi de hormoni
c. Autoreglarea locală

a. Sistemul nervos simpatic

Creşterea acţiunii sistemului nervos simpatic, precum şi a eliberării şi sintezei de hormoni de către medulosuprarenală sunt determinate de două tulburări care apar în evoluţia şocului: 1. Scăderea presiunii arteriale şi 2. Scăderea perfuziei cerebrale.

<u>1. Scăderea presiunii arteriale (sistemul baroreflex)</u>

Scăderea presiunii arteriale va produce stimularea baroreceptorilor de înaltă presiune şi joasă presiune, având ca urmare creşterea tonusului simpatic.

Scăderea presiunii arteriale va produce stimularea baroreceptorilor de înaltă presiune (carotidieni, aortici, splanhnici) şi a receptorilor de joasă presiune (atriul drept). Ca urmare se realizează scăderea inhibiţiei asupra centrilor vasculari din bulb şi creşterea activităţii simpatice eferente.

Sistemul nervos adrenergic este în mod egal stimulat de modificările de pH, PaO_2, $PaCO_2$, ca urmare a modificărilor ischemice.

Sistemul simpatic periferic antrenează o eliberare de neuromediatori, adrenalină (A) şi noradrenalină (NA). A este sintetizată şi eliberată din medulosuprarenală, iar NA provine atât din medulosuprarenală, cât şi din terminaţiile simpatice postganglionare. Efectul acţiunii catecolaminelor este o puternică vasoconstricţie periferică. Vasoconstricţia se face prin activarea adouă tipuri de receptori:

- Receptorii α_1 postsinaptici neuronali excitaţi de eliberarea de noradrenalină de fibrele adrenergice terminale presinaptice
- Receptorii α_2 extrasinaptici non-neuronali, situaţi la nivelule celulelor musculare netede, la distanţă de joncţiunile

Scanned with OKEN Scanner

neuroefectoare. Ei răspund la creşterea nivelelor plasmatice de adrenalină şi noradrenalină.

Când presiunea arterială scade în jur de 50 mm Hg, sistemul nervos central ischemiat determină o puternică stimulare simpatică.

2. Scăderea perfuziei cerebrale (ischemia cerebrală)

Atunci când presiunea arterială scade în jur de 50 mm Hg, există un al doilea nivel de reglare simpaticomimetic, încă şi mai puternic decât sistemul baroreflex, şi care este direct generat de sistemul nervos central ischemiat. Refelexele simpatice sunt astfel mai bine controlate pentru menţinerea presiunii arteriale decât pentru menţinerea debitului cardiac.

Consecinţele stimulării simpatice

În final se ajunge la creşterea rezistenţei sistemice globale, dar rezistenţele locale sunt variabile. Astfel, reactivitatea adrenergică provoacă redistribuirea debitului cardiac cu tendinţa de a păstra fluxul sanguin la nivelul organelor vitale (creier, cord, plămân) unde rezistenţele sunt puţin modificate în defavoarea teritoriilor nevitale (piele, muşchi scheletici, circulaţie splanhnică), unde rezistenţa creşte foarte mult. Această centralizare a circulaţiei este posibilă deoarece arteriolele din muşchi, piele şi sistemul slanhnic prezintă un număr mare de α receptori, pe când vasele din creier şi cord sunt sărace în α receptori.

Eliberarea prelungită de catecolamine determină şi vasoconstricţia venelor, iar stimularea β receptorilor cardiaci produce tahicardie şi creşterea contractilităţii (efect inotrop pozitiv).

În total, hiperactivitatea simpatică determină:

- arterioloconstricţie pentru adaptarea debitului la cerere
- venoconstricţie, care menţine presiunea de umplere şi creşte presarcina
- tahicardie şi efect inotrop pozitiv, care, asociate cu creşterea presarcinii, permit menţinerea debitului cardiac

b. Eliberarea de substanţe vasoconstrictoare şi de hormoni

Activarea sistemului renină-angiotensină, eliberarea de arginin vasopresină şi creşterea prostaglandinelor contribuie la vasoconstricţie.

Mecanismul renină angiotensină-aldosteron contribuie de asemenea la realizarea redistribuirii debitului cardiac. Creşterea eliberării de renină, prin multiple mecanisme (scăderea debitului sanguin glomerular, scăderea presiunii în arteriola aferentă, scăderea concentraţiei de Na^+ la nivelul tubilor distali, creşterea stimulării simpatice a receptorilor β renali) conduce la conversia aniotensinogenului în angitensină I. Sub acţiunea enzimei de conversie, angiotensina I este transformată în *angiotensină II* (A II), un puternic vasoconstrictor. Ea produce o vasoconstricţie arteriolară intensă mai ales la nivelul pielii, teritoriului splanhnic şi rinichiului. Totodată, A II acţionează la nivelul sistemului

Scanned with OKEN Scanner

nervos central provocând o stimulare simpatică şi o eliberare crescută de adrenalină şi noradrenalină.
Stimularea baroreceptorilor cardiaci va conduce în mod egal şi la creşterea secreţiei de *arginin vasopresină* (AVP sau hormon antidiuretic, ADH). Creşterea nivelelor acestui puternic hormon vasoconstrictor va contribui la vasoconstricţia sistemică, mai ales în teritoriul splanhnic.
Creşterea *prostaglandinelor F 2α*, observate în şoc, va asigura o importantă vasoconstricţie sistemică.

c. Autoreglarea locală

În organele vitale, în special în cord şi creier, se produce vasodilataţie în răspuns la hipoxie şi acidoză.

Relaţia presiune/debit este pasivă în organele nevitale, astfel că debitul local depinde de presiunea de perfuzie. În ţesuturile vitale, există o autoreglare, adică pentru o presiune de perfuzie între 50 şi 100 mm Hg, debitul local rămâne constant pentru a menţine aportul de oxigen. Astfel, în organele vitale, în special în cord şi creier, se produce vasodilataţie în răspuns la hipoxie şi acidoză. Circulaţia periferică, cum ar fi cea de la nivelul pielii sau muşchilor scheletici, este mai puţin sensibilă la hipoxie şi nu prezintă fenomenul de autoreglare.

Reconstituirea volumului sanguin

Reconstituirea volumului de sânge se realizează prin mecanisme rapide şi lente.

Iniţial creşterea volumului sanguin se realizează printr-un mecansim rapid care permite mobilizarea sângelui din depozite: ficat, splină, plexuri subpapilare cutanate. Este un mecanism eficient produs, de asemenea, prin reacţia simpatoadrenergică şi comparat cu o adevărată autotransfuzie. Concomitent cu modificările hemodinamice se produc mişcări transcapilare de reconstituire a volumului plasmatic, care sunt eficiente pe termen lung.
Aceste fenomene depind de:

a. legea Starling
b. sistemul limfatic
c. elemente hormonale
d. eritrogeneză

Trecerea lichidelor din spaţiul interstiţial în vas, creşterea reabsorbţiei lichidelor intestinale şi conservarea apei la nivel renal reprezintă principalele mecanisme de refacere a volemiei pe termen lung.

Legea Starling
Într-un prim timp, stimularea simpatică provoacă o constricţie a sfincterului precapilar, care conduce la scăderea presiunii hidrostatice. Acesta angrenează un pasaj de lichide din interstiţiu în capilar. Totodată, apare o normalizare rapidă a presiunii oncotice intravasculare printr-o diminuare a catabolismului albuminei, creşterea sintezei şi aportului de origine limfatică prin canalul toracic.
Sistemul limfatic
Acesta joacă un rol deloc neglijabil în restabilirea volemiei, prin caracteristicile sale de rezervor lichidian şi proteic. S-a observat că după o pierdere lichidiană de 30%, volumul

Scanned with OKEN Scanner

limfatic (din care 1/3 are origine mezenterică) se poate tripla. Participarea sistemului limfatic la refacerea volemiei ar putea fi explicată prin creşeterea contractilităţii vaselor limfatice, fie spontan în funcţie de distensia vasculară, fie prin intermediul sistemului nervos simpatic şi al secreţiei crescute de catecolamine.

Elementele hormonale

Sistemul renină-angiotensină-aldosteron. Există o creştere a secreţiei de renină de către aparatul juxtaglomerular. Aceasta provoacă o creştere a sintezei de angiotensină II, care pe lângă rolul vasoconstrictor, mai are şi rolul de a stimula centrul setei şi de a creşte reabsorbţia de Na^+, atât în mod direct (prin vasoconstricţia arteriolelor renale), cât şi indirect prin stimularea sintezei de aldosteron.

Vasopresina. Creşterea secreţiei de AVP permite creşterea reabsorbţiei de apă liberă şi contribuie la restabilirea volemiei.

Eritrogeneza

Anemia şi catecolaminele stimulează secreţia de eritropoietină de la nivelul glomerulului renal. Aceasta acţionează la nivelul măduvei osoase producând amplificarea eritrogenezei.

Adaptarea metabolică

Creşterea glicemiei se realizează prin acţiunea catecalominelor, glucagonului şi corticosteroizilor.

Creşterea nivelelor de glucocorticoizi suprarenalieni, prin intermediul stimulării axului hipotalamo-hipofizo-suprarenalian, determină stimularea celulelor α pancreatice şi creşterea secreţiei de glucagon. Creşterea glucagonului, precum şi creşterea catecolaminelor au ca rezultat hiperglicemia. În condiţiile de anaerobioză, creşterea glicemiei este indispensabilă pentru adaptarea metabolică.

2,3 difosfogliceratul (2,3 DPG) produs al glicolizei eritrocitare, are ca acţiune eliberarea unui ion de oxigen din oxihemoglobină şi se fixează pe hemoglobina redusă. Concentraţia sa creşte mult în şoc, rolul său fiind acela de a furniza celulelor o cantitate maximă de oxigen.

În caz de şoc puţin important, toate mecanismele compensatorii vor asigura o homeostazie rapidă a funcţiei circulatorii. Dacă situaţia care a condus la şoc este mai gravă şi prelungită, atunci apare o inadaptare cu suferinţă celulară, eliberare de substanţe vasoactive, tulburări majore ale microcirculaţiei şi alterarea funcţiei cardiace.

Aspecte clinice în faza compensată

În faza precoce, de şoc compensat, pacientul prezintă următoarele semne clinice:

Sistem nervos: conştient, dar anxios, se poate plânge de sete (creşterea catecolaminelor, angiotensinei, AVP)

Scanned with OKEN Scanner

Tegumente: palide, umede şi reci (vasoconstricţie periferică)
Aparat respirator: respiraţie superficială, tahipnee (stimularea centrului respirator de hipoxie, scăderea pH-ului)
Aparat cardiovascular: tahicardie, tensiune normală (creşterea catecolaminelor, angiotensinei II, prostaglandinelor F 2α)
Sistem genitourinar: scădererea diurezei (datorită scăderei perfuziei renale, creşterii AVP şi aldosteronului).

2. Faza progresivă (decompensată)

Progresia şocului spre stadiul ireversibil depinde de alterarea miocardică şi de disfuncţia vasculară periferică.

Dacă mecanismele de compensare nu sunt capabile să restaureze volumul de sânge şi perfuzia tisulară, atunci şocul se află în faza decompensată sau progresivă.
Factorii care generează progresia şocului spre stadiul ireversibil sunt, în principal, doi:
- alterarea miocardică
- disfuncţia vasculară periferică.

Există o scădere a aportului de oxigen la nivel tisular, secundar vasoconstricţiei simpatice, care antrenează o scădere a debitului local. Fiecare organ răspunde într-un mod specific la hipoxie, dar la un anumit moment apare o reglare vasculară locală, care depăşeşte acţiunea simpatică, permiţând vasodilataţia cu scopul de a ameliora debitul local.
Mecanismele decompensării cardiovasculare în şocul progresiv sunt reprezentate de:
1. tulburări ale microcirculaţiei
2. eliberarea de substanţe cardio şi vasoactive
3. tulburări metabolice

Tulburări ale microcirculaţiei

În condiţii normale, aproximativ unul din trei capilare este perfuzat, celelalte două fiind închise.

<u>Circulaţia sângelui în sectorul capilar</u>

Sângele poate ajunge din arteriole în venule prin următoarele trei căi: 1. Prin metarteriolă, în care caz capilarele sunt slab irigate; 2. Prin metarteriolă-capilar-metaarteriolă, cale solicitată în special în perioadele de activitate intensă a ţesutului; se asigură astfel un aport corespunzător de oxigen şi nutrimente şi îndepărtarea metaboliţilor rezultaţi; 3. Prin canalul arteriolo-venular, care scurtcircuitează complet metaarteriola şi capilarul. Trecerea prin una sau alta din aceste căi este consecinţa variaţiilor de tonus ale musculaturii netede din pereţii arteriolei, metarteriolei şi venulei, precum şi sfincterelor precapilare sau a şuntului arteriolo-venular.
În condiţii fiziologice, în partea arterială a capilarului, presiunea hidrostatică este superioară presiunii oncotice a plasmei şi presiunii lichidului interstiţial se crează deci un curent lichidian mergând de la capilar spre lichidul interstiţial, antrenând cu el oxigenul şi substanţele nutritive. În partea

Scanned with OKEN Scanner

venoasă, presiunea oncotică a sângelui fiind superioară, atrage un curent lichidian, astfel încât capilarul debarasează lichidul interstiţial de CO_2 şi metaboliţii inutilizabili.

În condiţii normale, aproximativ unul din trei capilare este perfuzat, celelalte două fiind închise (fig. 2). Capilarele se deschid pe rând, ceea ce asigură, în fiecare, un debit suficient pentru a satisface nevoile celulelor dependente, debit practic nul dacă toate capilarele ar fi deschise concomitent (capilarele prezintă o suprafaţă totală de 6200 m^2 şi o lungime de 100 000 Km). Deschiderea şi închiderea capilarelor se face în raport cu secreţia de către mastocite a histaminei; la un oarecare grad de hipoxie mastocitele secretă histamină care deschide sfincterul proximal şi numai acesta pentru că mediatorul degradat pe loc nu trece în circulaţia sanguină.

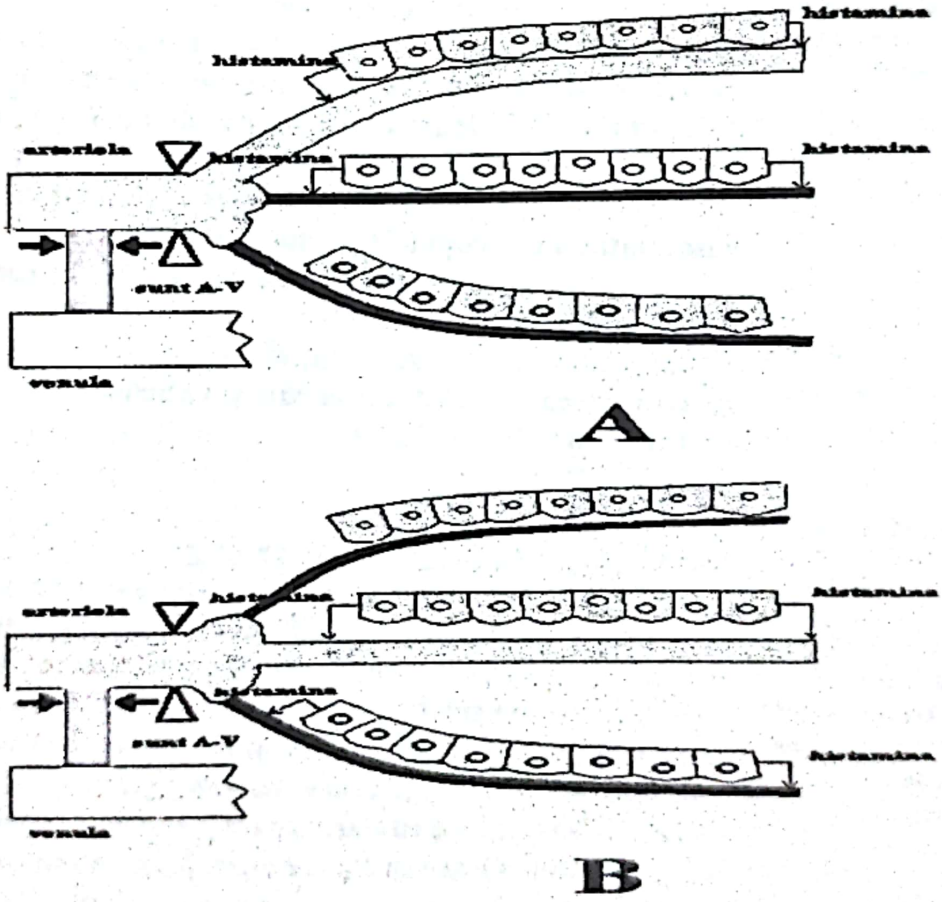


Fig. 2. Microcirculaţia în condiţii normale: A. Arteriolă deschisă, şuntul arteriolo-venos închis, un capilar perfuzat; B. Aceiaşi situaţie cu deschiderea altui capilar (după Hardway)

Scanned with OKEN Scanner

În condiţii postagresive, descărcarea de catecolamine produce constricţia arteriolei, metaarteriolei, a sfincterului precapilar şi a venulei şi deschide anastomoza arterio-venoasă.

Aprovizionate cu oxigen, mastocitele încetează secreţia de histamină şi capilarul se închide.
În condiţii normale, pH-ul scade puţin, deoarece acidul lactic antrenat de curentul sanguin nu se acumulează (în arteră pH-ul = 7,40; în capilar pH-ul = 7,35).

Microcirculaţia în şoc

În condiţii postagresive, descărcarea de catecolamine produce constricţia arteriolei, metaarteriolei, a sfincterului precapilar şi a venulei şi deschide anastomoza arterio-venoasă. Diminuarea debitului arteriolar, pe de o parte, şi şuntarea patului capilar pe de altă parte, provoacă hipoxie tisulară (fig.3).

În ţesuturile ischemiate, se acumulează diverse substanţe de metabolism intermediar, a pH-ului acid şi a unor cantităţi crescute de histamină, efectul vasoconstrictor al catecolaminelor va fi contracarat la nivel arteriolar, dar se va menţine la nivel venular.

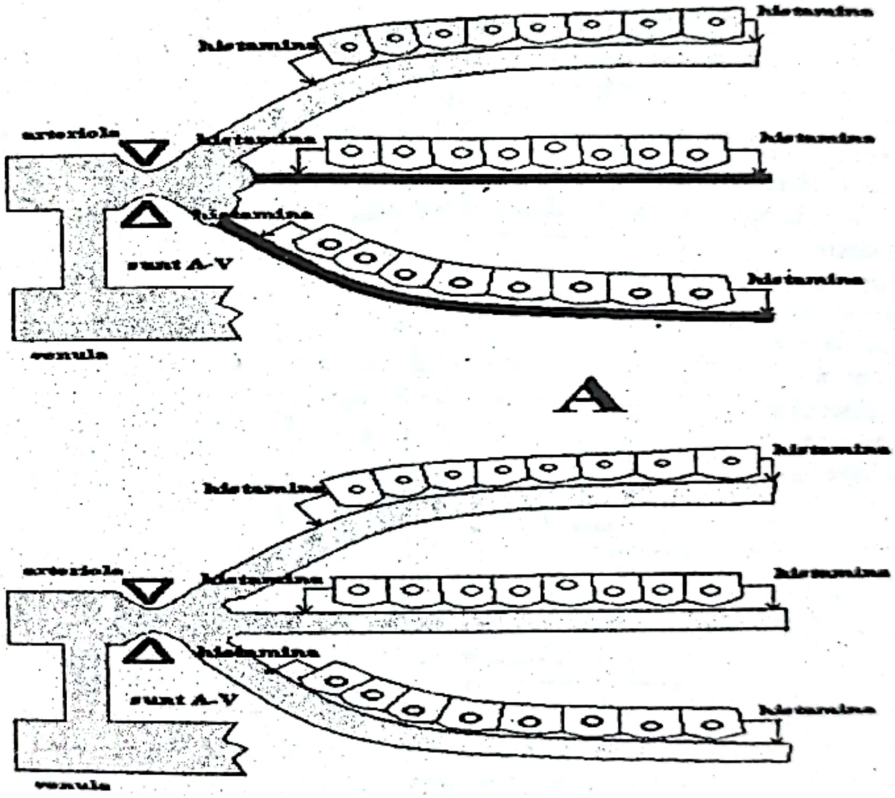


Fig. 3. Microcirculaţia în şoc: A. În faza iniţială adrenergică apare vasoconstricţia arteriolară, şuntul A-V se închide, diminuarea circulaţiei în capilarul funcţional superior; B. Într-o fază mai avansată, toate capilarele sunt deschise, dar circulaţia este încetinită; tendinţa la hipoxie, scăderea pH-ului cu hiperlactacidemie.

Insuficienta perfuzie capilară agravează hipoxia celulară progresiv, mastocitele tuturor capilarelor secretă continuu histamină. În aceste condiţii capilarele nu se mai închid.

Scanned with OKEN Scanner

Hipoxia prelungită duce la conversia metabolismului din aerob în anaerob, se accentuează producerea de acid lactic şi cu timpul activitatea unor enzime devine incompatibilă cu gradul acidozei. Între timp, sub influenţa acumularii în ţesuturile ischemiate a diverse substanţe de metabolism intermediar, a pH-ului acid şi a unor cantităţi crescute de histamină, efectul vasoconstrictor al catecolaminelor va fi contracarat la nivel arteriolar, dar se va menţine la nivel venular. Venulele sunt mai puţin sensibile la acidoză decât arteriolele, probabil din acuza acidităţii mediului în care sunt obişnuit scăldate.

Acidoza asociată stazei sanguine determină hipercoagulabilitate importantă, ducând rapid la obstrucţia completă şi simulatană a numeroase capilare.

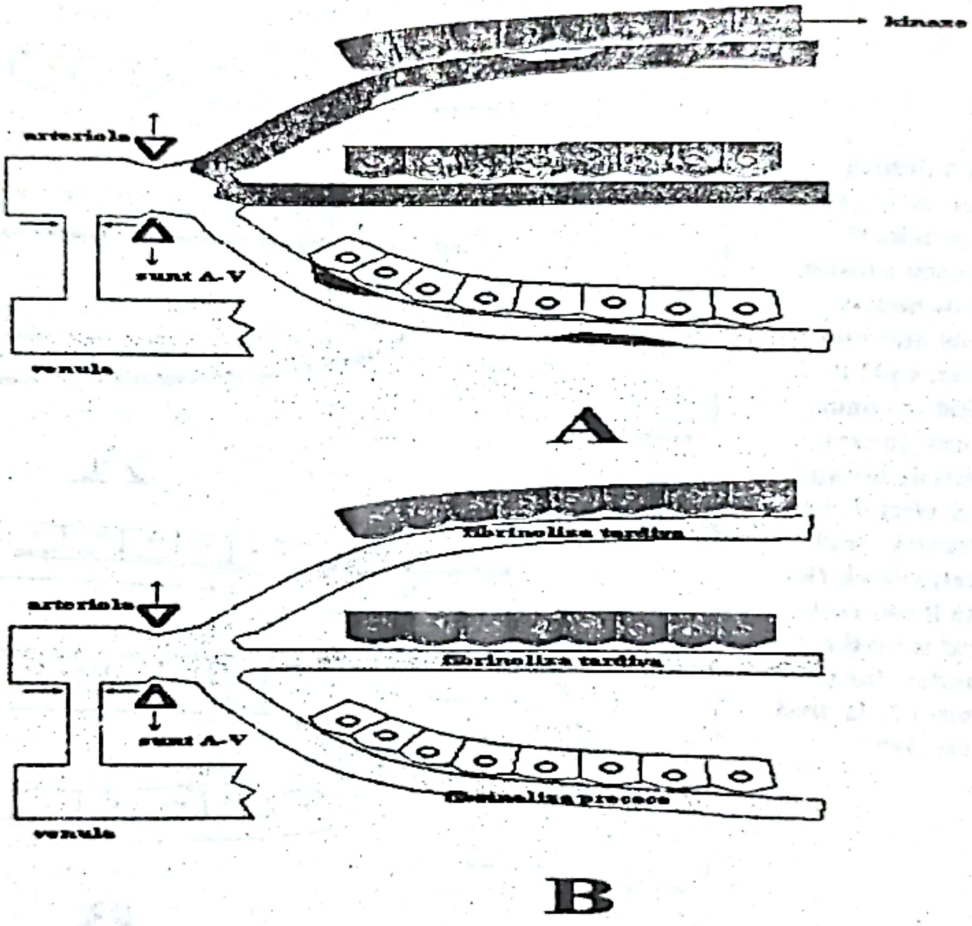


Fig. 4. Microcirculaţia în şoc: A. Coagularea intracapilară diseminată; circulaţia blocată în capilarele superioare şi încetinită în cel inferior; activarea fibrinolizei în capilarul superior; B. Fibrinoliza reacţională; repermeabilizarea capilarelor, dar celulele care au suportat hipoxia sunt necrozate; şocul este ireversibil.

Aceasta face ca în cursul acidozei din şoc, catecolaminele să rămână active asupra venulelor un timp mai îndelungat decât asupra arteriolelor. Consecinţa este că zăvorul arterial cedează înaintea celui venos, sângele va pătrunde în capilarele dilatate,

Scanned with OKEN Scanner

dar nu va putea drena spre sectorul venos; de unde rezultă o creştere brutală, la un moment dat, a presiunii intracapilare (fig.4). Această "lovitură de berbec" asupra peretelui capilar, deja fragilizat, nu numai că favorizează plasmexodia, dar provoacă o veritabilă hemoragie intratisulară, prin efracţia peretelui capilar.

Acidoza asociată stazei sanguine determină hipercoagulabilitate importantă, ducând rapid la obstrucţia completă şi simulatană a numeroase capilare. Totodată, fibrina depusă în microcirculaţie stimulează procesul fibrinolitic prin activarea kinazelor ce transformă plasminogenul în plasmină. Acesta prin activitatea sa proteolitică debarasează capilarele de depozitele de fibrină şi le repermeabilizează.

Dacă această reacţie de apărare este precoce şi intensă, şi dacă se însoţeşte de o ameliorare hemodinamică în reţeaua capilară, leziunile celulare ireversibile sunt evitate. Dacă repermeabilizarea se produce lent (sau chiar nu are loc), iar circulaţia capilară nu se ameliorează rapid, necroza este totală şi definitivă.

Modificările hemodinamice, ce conduc la încetinirea circulaţiei capilare, împreună cu tulburările metabolice consecutive, sunt la originea stazei intracapilare care favorizează apariţia de trombi în microcirculaţie (fig.4). Această coagulare diseminată este responsabilă de necrozele celulare. Întinderea acestor tulburări condiţionează suprimarea funcţională sau chiar supravieţuirea organului, eventual moartea întregului organism. Astfel, în stadiul de coagulare intravasculară diseminată (CID), singurul mijloc de a evita moartea celulară este o reacţie fibrinolitică adecvată, urmată de restabilirea circulaţiei.

În stadiul de coagulare intravasculară diseminată (CID), singurul mijloc de a evita moartea celulară este o reacţie fibrinolitică adecvată.

Pe măsura agravării şocului, vasele pierd progresiv capacitatea de a reacţiona la stimuli fiziologici (devin areactive), din cauza acumulării în exces a diverse substanţe de catabolism şi a acidozei consecutive.

Tulburări de coagulare

Datorită stazei capilare, a anoxiei şi acidozei, precum şi a fenomenului de sludge, sângele devin hipercoagulabil. Se favorizează formarea a numeroşi trombi din plachete, hematii fibrină şi leucocite, care depuşi la nivelul microcirculaţiei realizează coagularea intravsculară diseminată (CID). În felul acesta se accentuează barajul periferic şi sechestratrea circulaţiei, ceea ce va reduce şi mai mult volumul sanguin efectiv circulant.

CID apare datorită stazei capilare, anoxiei, acidozei, fenomenului de sludge.

CID este un fenomen care poate apare în evoluţia unei stări de şoc, dar poate fi şi primitiv, ceea ce generează întotdeauna o

Scanned with OKEN Scanner

stare de şoc. Apariţia CID precipită evoluţia spre ireversibilitate a şocului. Prezenţa chagurilor în microcirculaţie stimulează procesul de fibrinoliză locală, fenomen util dacă apare suficient de precoce şi nu depăşeşte limitele necesare repermeabilizării criculaţiei. În caz de prelungire a CID se produc infractizări şi necroze ischemice în focar în ficat, pancreas, rinichi, intenstin, piele, inimă etc. Clinic apr fenomene de insuficienţă hepatică acută, pancreatită acută, insuficienţă renală acută, hemoragii gastro-intestinale.

Eliberarea de substanţe cardio şi vasoactive

Hipoxia prelungită la care sunt supuse celulele din teritoriile nevitale conduce la suferinţa celulară.

Mecanismul suferinţei celulare

Alterarea membranei celulei ischemiate va antrena eliberarea de substanţe vaso şi cardioactive.

Scăderea aportului de oxigen are ca urmare mai întâi o reducere a sintezei de ATP, ceea ce produce o disfuncţie enzimatică ATP dependentă.

La nivelul membranei celulare şi mitocondriale, alterarea pompelor ionice implică o ieşire a potasiului, precum şi o intrare a sodiului şi a apei conducând la edem celular. Scăderea potenţialului transmembranar va antrena, în mod egal, deschiderea canalelor de calciu voltaj dependente. Afluxul masiv de calciu în celule provoacă alterarea metabolismului energetic celular şi un edem mitocondrial, cu perturbarea cuplării excitaţie-contracţie şi relaxării musculare.

Eliberarea de substanţe vaso şi cardioactive

Alterarea membranei celulei ischemiate va antrena eliberarea de substanţe vaso şi cardioactive.

a. *Hiperlactacidemia.* Acidul lactic creşte datorită scăderii preluării lactatului la nivelul ficatului ischemiat; creşterii sintezei la nivelul muşchilor striaţi, prin intermediul catecolaminelor; glicolizei anaerobe, mai ales la nivelul pielii, tubului digestiv şi rinichilor; insuficienţei renale. Hiperlactacidemia are consecinţe nefaste. Ea este toxică asupra funcţiei miocardului şi reduce sensibilitatea la catecolamine.

b. *Enzimele lizozomale.* Eliberarea enzimelor lizozomale are un efect citotoxic direct, mai ales la nivelul miocardului şi indirect, asupra vaselor, prin activarea kininelor plecând de la kininogen.

Scanned with OKEN Scanner

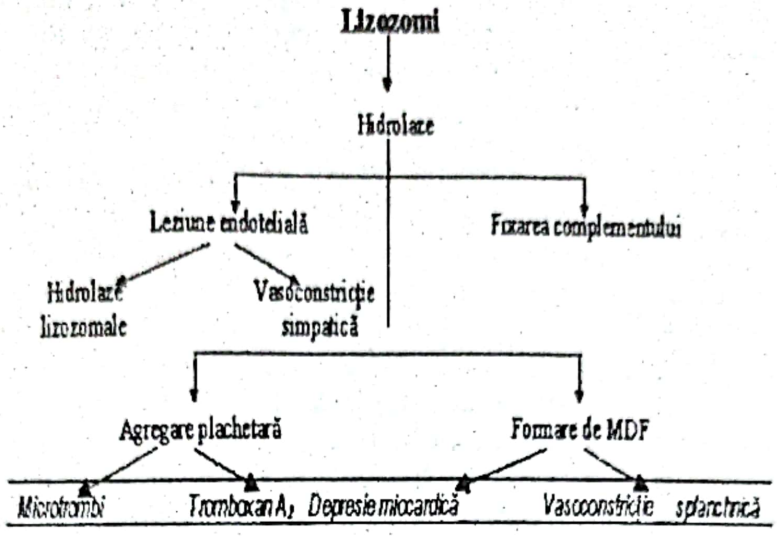


Fig. 5. Rolul lizozomilor în şoc

Cele mai importante substanţe cu acţiune vasodilatatoare sunt : bradikinina, histamina, PGE_2.

c. ***Sistemul kininic.*** **Bradikinina este vasodilatatoare, activează coagularea şi creşte permeabilitatea capilară.**

d. ***Histamina şi serotonina.*** **Sunt eliberate din celulele alterate (mastocite, plachete). Histamina determină creşterea permebilităţii vasculare, iar serotonina plachetară este implicată în vasoconstricţia arterială şi arteriolară.**

e. ***Prostaglandinele.*** **Rolul prostaglandinelor în şoc nu este perfect înţeles. Unele ar avea un rol benefic: vasodilataţia coronariană, prevenirea tahicardiei, inhibarea degradării proteice. Tendinţa este, însă, mai ales spre scăderea presiunii arteriale prin vasodilataţie predominantă (PGE_2). Mecanismul de acţiune al prostaglandinelor ar fi o inhibare adrenergică periferică.**

f. ***Substanţele opioide.*** **Eliberate în mare cantitate în şoc ar avea o acţiune inhibitoare asupra funcţiei miocardului în timpul şocului prelungit. Mecanismul de acţiune ar putea fi prin scăderea returului venos, inotropism negativ, scăderea frecvenţei cardiace.**

g. ***MDF (Myocardial Depressant Factor).*** **Este un peptid eliberat de celulele pancreatice ischemiate. El are o acţiune directă, inotrop negativă, interferând cu Ca^{2+} în cuplajul excitaţie-contracţie.**

h. ***Endotoxinele.*** **Sunt eliberate de bacteriile gram negativ moarte în tubul digestiv. Ele trec prin mucoasa intestinală, a cărei integritate este alterată. Aceasta le permite să intre rapid în circulaţie sistemică, cu atât mai mult cu cât sistemul**

Scanned with OKEN Scanner

reticuloendotelial hepatic are o funcţionalitate redusă. Endotoxinele au efecte toxice asupra membranelor celulare şi mitocondriilor, ceea ce determină tulburarea fosforilării oxidative şi interferă cu controlul adrenergic al vaselor sanguine periferice.

i. *Leucotrienele.* Sunt metaboliţi ai acidului arahidonic a căror concentraţie creşte în cursul şocului. Ele cresc permeabilitatea capilară, provoacă bronhoconstricţie şi o vasoconstricţie, mai ales miocardică, antrenând o depresie miocardică secundară.

Cu acţiune depresantă miocardică sunt acidul lactic, MDF, substanţele opioide, leucotrienele.

j. *Granulocitele.* Ele acţionează într-o manieră directă prin 1. obstrucţia capilară, formând dopuri prin adeziunea la celulele endoteliale şi pin 2. creşterea permeabilităţii capilare, eliberând enzime litice şi producând radicali liberi. În cursul ischemiei există o producţie crescută de xantin oxidază, prin acţiunea unei proteaze. În momentul reperfuziei, odată cu creşterea aportului de oxigen conduce la formarea de ion superoxid. Acest ion superoxid este şi un factor chemotactic, conducând la acumularea de polimorfonucleare neutrofile. Afluxul acestor celule produce creşterea rezistenţelor vasculare şi o scădere a debitului local agravând hipoxia.

Tulburări metabolice

Datorită tulburărilor perfuziei tisulare şi solicitărilor funcţionale intense şocul se caracterizează, pe de o parte, printr-o insuficienţă energogenă progresivă, iar pe de altă parte, printr-o tendinţă marcată catabolică.

Metabolismul glucidic

În faza compensată, sub influenţa catecolaminelor şi a stimulării simpatice se produc glicogenoliză şi hiperglicemie. Pe măsură ce glicogenul hepatic şi muscular s-au consumat, iar gluconeogeneza devine ineficientă, se instalează hipoglicemia din stadiile tardive ale şocului.

În faza compensată, sub influenţa catecolaminelor şi a stimulării simpatice se produc glicogenoliză şi hiperglicemie, pe când în stadiile tardive ale şocului se instalează hipoglicemia.

Hipoxia progresivă determină un metabolism energetic predominant anaerob prin intensificareab glicolizei pe calea Embden-Meyerhof. Apare un exces de acizi, piruvic şi lactic, care după epuizarea rezervei alkaline, va determina instalarea acidozei metabolice decompensate. Hiperlactacidemia se corelează cu gravitatea stării de şoc, reprezentând un factor de ireversibilitate. Pe de o parte, acumularea acidului lactic inhibă prin feedback negativ calea Embden-Meyerhof, singura sursă energetică de care dispune organismul în condiţiile lipsei de oxigen. Pe de altă parte, acumularea de acid lactic produce depresie miocardică şi vasodilataţie.

Scanned with OKEN Scanner

Metabolismul lipidic

Catecolaminele activează trigliceri-lipaza, ceea ce duce la creşterea acizilor graşi liberi (AGL).

În primele faze ale şocului lipoliza este accentuată. Catecolaminele activează trigliceridlipaza, ceea ce duce la creşterea acizilor graşi liberi (AGL). Excesul de AGL ajunge la ficat unde o parte se oxidează în corpi cetonici, iar altă parte se transformă în lipoproteine. Cetoacizii, excelent combustibil pentru muşchi şi, în concentraţii fiziologice, chiar şi pentru neuroni, acumulaţi în exces, nu pot fi utilizaţi de organism şi contribuie la instalarea acidozei metabolice.

Creşterea sintezei de lipoproteine are ca efect hipervâscozitatea sângelui, ceea ce agraveaza fenomenele circulatorii.

Metabolismul proteic

Şocul se caracterizează prin diminuarea proteinelor plasmatice, prin creşterea unor produşi intermediari ai metabolismului protidic, creşterea aminoacidemiei şi creşterea eliminărilor azotate.

Solicitarea funcţională marcată şi instalarea rapidă a deficitului energetic, intensifică catabolismul şi reduce sinteza de proteine. Tulburările se exteriorizează prin diminuarea proteinelor plasmatice şi în special a serumalbuminelor (creşterea globulinelor poate conduce la valori normale ale proteinelor totale), prin creşterea unor produşi intermediari ai metabolismului protidic, creşterea aminoacidemici şi creşterea eliminărilor azotate.

În suferinţele hepatice severe, creşte amoniemia, deoarece hepatocitul de şoc nu mai reuşeşte ureosinteza şi nici trandezaminarea. Unele fenomene toxice din şoc sunt atribuite excesului de amoniu. Intensificarea catabolismului nucleoproteinelor provoacă creşterea acidului uric, a altor radicali acizi, fosfaţi, sulfaţi, care împreună cu acidul alctic vor contribui la instalarea acidozei metabolice.

Intensificarea activităţii proteazice şi a decarboxilărilor unor aminoacizi va determina apariţia de cantităţi crescute de polipeptide şi de amine biogene cu efecte vasoactive în special la nivelul microcirculaţiei.

Tulburările hidroelectrolitice

Ca urmare a scădeii presiunii arteriale, se descarcă cantităţi crescute de ADH.

Acestea rezultă, pe de o parte, prin modificarea raporturilor dintre aport şi eliminare, şi, pe de altă parte, prin modificarea raporturilor între (vascular, interstiţial, intracelular).

În condiţii prostagresive, se descarcă cantităţi crescute de AVP (ADH), ceea ce face ca bilanţul hidric, ca urmare a efectului antidiuretic şi a eliberării unor cantităţi însemnate de apă endogenă, să fie pozitiv. Dar dacă concomitent survin pierderi lichidiene, sub formă de hemoragii, plasmoragii, pierderi de lichide şi electroliţi (vărsături sau diarei abundente, fistule digestive sau aspiraţii digestive etc.), atunci volemia, apa din interstiţiu şi apa intracelulară diminuă corespunzător pierderilor.

Scanned with OKEN Scanner

Electroliţii prezintă, de aemenea, modificări importante postagresive. Raporturile dintre Na^+ intracelular/Na^+ extracelular şi K^+ intracelular/K^+ extracelular depind de buna funcţionare a pompelor de Na^+/K^+.Aceste pompe sunt puternic afectate în şoc. Se poduce ieşirea spre interstiţiu a K^+ şi intrarea Na^+ în celulă (transmineralizare). Na^+, deşi economisit la maxim (prin hipersecreţie de aldosteron) scade extracelular, nu numai prin transmineralizare, dar şi pentru retenţia sa în ţesuturile lezate. Hiponatremia este constantă în şoc (130 – 120 mEq/l), deşi nu atinge valor periculoase. K^+ creşte în lichidele extracelulare şi se va elimina în urină în cantităţi importante. În caz de insuficienţă renală se ajunge la hiperpotasemie (peste 5,5 mEq/l). Pericolul major în hiperkaliemie îl reprezintă fibrilaţia ventriculară care apare la concentraţii ale K^+ de peste 7 mEq/l.

Ieşirea K^+ şi intrarea Na^+ în celulă (transmineralizare) apar ca urmare a afectării pompelor Na^+/K^+.

Tulburările echilibrului acidobazic

În condiţiile unui metabolism predominant anaerob, se produc cantităţi mari de acizi nevolatili, în special acidul piruvic şi acidul lactic. Acidoza metabolică astfel produsă este compliactă ulterior şi printr-o acidoză respiratorie, datorită apariţiei leziunilor pulmonare.

Ca urmare a metabolismului anaerob se produc cantităţi mari de acid lactic şi de acid piruvic.

Acidoza reprezintă un factor de o deosebită gravitate pentru evoluţia şocului. Astefel, acidoza stimulează descăracarea de catecolamine, ceea ce va agrav şi mai mult hemodinamica bolnavului, scade puterea contractilă a miocardului şi creşte tendinţa de coagulare intravsculară diseminată. Se constituie, astfel, un cerc viscios ce imprimă şocului caracterul de ireversibilitate.

Consecinţele tulburărilor metabolice şi circulatorii (insuficienţe multiple de organ)

Tulburările circulatorii şi metabolice asociate şocului conduc la tulburarea metabolismului celular şi disfuncţii multiple de organ (multiple organ dysfunction syndrome – MODS). Disfuncţia a două sau mai multe organe conduce la deces în 45-55% din cazuri, iar disfuncţia a 3 sau mai multe organe determină moartea în peste 80% din situaţii. Leziunea acută a plămânului este cea mai frecventă disfuncţie de organ întâlnită în cursul evoluţiei şocului.

Rinichiul este afectat printr-un mecanism de insuficienţă prerenală consecutiv tulburărilor hemodinamice sistemice.

<u>Rinichii</u>

Deşi organ vital, nu beneficiază de circulaţie preferenţială în şoc. Faptul că circulaţia renală se realizează prin vase scurte, cu calibre care se reduc brusc, asigură menţinerea unei presiuni convenabile de filtrare o perioadă destul de mare. Când însă presiunea arterială scade sub 70 mm Hg, iar în microcirculaţie

Scanned with OKEN Scanner

există vasoconstricţie, se produce la nivelul glomerului o reducere imporatntă a filtratului glomerular. Cu excepţia şocului posttransfuzional şi a sindromului de strivire care provoacă leziuni directe intrarenale, celelalte forme de şoc afectează rinichiul printr-un mecanism de insuficienţă prerenală consecutiv tulburărilor hemodinamice sistemice caracteristice şocului.

Plămânii

La nivel pulmonar apare o tulburare a raporturilor ventilaţie/ perfuzie prin atelectazie (diminuarea sintezei de surfactant), diminuarea perfuziei capilare prin diminuarea debitului şi agregare plachetară, edem pulmonar lezional prin creşterea permeabilităţii alveolo-capilare.

S-au dovedit a avea un rol decisiv în evoluţia şocului. Imediat după agresiune se produce hiperventilaţie. Aceasta tinde să compenseze diminuarea hemoglobinei sanguine (în cazul hemoragiei) sau pentru a susţine nevoia de oxigen a organismului suprasolicitat. Concomitent se asociază hipocapnia (scăderea $PaCO_2$). Leziunile plămânului se dezvoltă chiar în tipurile de şoc ale căror tulburări primare nu-l privesc în mod direct. Apare o tulburare a raporturilor ventilaţie/perfuzie prin atelectazie (diminuarea sintezei de surfactant dependentă de ATP-ază prin atingerea pneumocitelor II), diminuarea perfuziei capilare prin diminuarea debutilui şi agregare plachetară, edem pulmonar lezional prin creşterea permeabilităţii alveolo-capilare, deci agravarea hipoxiei.

Sindromul de detresă respiratorie acută (acute respiratory distress syndrome – ARDS) este rezultatul eliberării a numeroşi mediatori proinflamatori de la nivelul ţesuturilor lezate (TNF-a, interleukine, eicosanoizi, proteaze, factor de activare plachetară etc). Aceşti mediatori, eliberaţi în sânge, activează complementul, care, mai departe, amplifică cascada inflamatorie.

Tubul digestiv

La nivel digestiv se produc leziuni gastrice (ulcere) sai intestimnale, consecinţe ale ischemiei prelungite.

Poate fi interesat direct, prin agresiuni generatoare de şoc, dar de cele mai multe ori leziunile produse sunt consecinţa sacrificiului impus de hipoxia prelungită.

Suferinţa gastrică se manifestă sub forma ulcerului de stres, explicat prin descărcări masive de glucocorticoizi, prin scăderea cantitativă şi/sau calitativă a mucinei, prin hiperaciditate, precum şi prin fenomenele legate de CID.

Suferinţa intestinală se traduce prin alterări ale mucoasei, care devine permeabilă pentru diverşi agenţi toxici (peptide, acizi graşi cu catenă lungă etc.), pentru toxinele bactriilor gram negativ şi a enzimelor proteolitice. Sunt modificări ce joacă un rol decisiv în apariţia ireversibilităţii şocului.

Scanned with OKEN Scanner

Ficatul

Este suprasolicitat chiar din prima fază a şocului (hipersimpaticotonie) şi deşi apt funcţional devine rapid sufocat de hipoxie. În aceste condiţii, activităţile metabolice şi funcţionale de detoxifiere vor fi profund afectate. Se acumulează acizi organici, ce vor amplifica acidoza metabolică. Se produce glicogenoliză, hiperglicemie, hiperpotasiemie datorită fugii potasiului din celule, urmată de hipoglicemie prin epuizarea glicogenului. În circulaţie vor trece produşi toxici proveniţi din viscerele abdominale, precum şi unele enzime aflate în lizozomii şi mitocondriile hepatice.

Leziunile ischemice de la nivelul pancreasului conduc la formarea factorului depresant miocardic – MDF.

Pancreasul

Leziunile ischemice de la nivelul pancreasului conduc la tulburarea controlului hormonal al metabolismului glucidic, precum şi la formarea unui produs cu efect deprimant asupra contractilităţii cordului, MDF (Myocardial Depressant Factor).

Medulosuprarenala

Medulosuprarenala are un rol important în menţinerea presiunii arteriale prin eliberarea de cantităţi mari de catecolamine. Stimularea sa se face prin intermediul descărcărilor simpatice secundare nu numai prăbuşirii iniţiale a presiunii arteriale, dar şi prin durere sau evenimentele stresante. Glanda adrenală este autoreglată la nivel medular. Astfel, în cursul hipotensiunii arteriale secundare şocului, debitul medular poate să crească de patru ori, în timp ce debitul cortical scade uşor. Rezultanta este o menţinere a debitului adrenal global.

Cordul

Lezat primar în şocul cardiogen este iniţial relativ puţin afectat în şocul hipovolemic; câtă vreme hipotensiunea nu este marcată (nu a scăzut sub 70-80 mm Hg), fluxul coronarian se menţine în limite acceptabile, datorită autoreglării circulaţiei coronariene. Vasoconstricţia adrenergică menţine o presiune aortică medie suficientă pentru asigurarea unui aport sanguin corespunzător; în plus, miocardul este capabil să metabolizeze piruvaţii, lactaţii şi AGL formaţi în exces în cursul şocului.

Hipotensiunea sistemică, tahicardia şi diminuarea sistolei, eliberarea diferitelor substanţe toxice care deprimă activitatea cordului (MDF, acid lactic) determină insuficienţa cardiacă.

Dacă hipotensiunea se prelungeşte apar diferite substanţe toxice care deprimă contractilitatea miocardului. Pancreasul ischemiat secretă un factor cu efect inotrop negativ, numit MDF. Hipotensiunea sistemică, tahicardia, diminuarea diastolei, determină cu timpul scăderea fluxului coronarian, astfel încât irigarea preferenţială încetează. Se produce hipoxie, scad grupările macroergice, lactatul se acumulează în exces, diminuă capacitatea de răspuns la catecolamine, se reduce forţa de

Scanned with OKEN Scanner

contracţie a miocardului, apar tahi sau bradiaritmii. Se instalează insuficienţa cardiacă, ceea ce antrenează noi modificări hemodinamice şi agravează şi mai mult perfuzia tisulară.

Creierul

Creierul este protejat prin centralizarea circulaţiei şi prin mecanismul de autoreglare, astfel că circulaţia cerebrală se menţine atât timp cât tensiunea arterială nu scade sub 50-60 mm Hg. Creierul deşi reprezintă doar 2,2% din greutatea corporală, are o activitate metabolică deosebit de intensă, esenţială pentru păstrarea funcţiilor neurale.

Hipoxia, acidoza, hipercapnia, hipoglicemia, din faza avansată a şocului, provoacă suferinţe cerebrale care se traduc prin scăderea reactivităţii simpatice, reacţii vasodilatatorii locale agravate de anoxie şi tulburări metabolice.

Asigurarea circulaţiei cerebrale la un debit de circa 700 ml/min este de importanţă vitală, deoarece creierul nu dispune de rezerve de oxigen sau de glicogen, deşi foloseşte 65% din glucoza oragnismului. De aceea întreruperea circulaţiei mai mult de 4-6 minute determină leziuni crebrale ireversibile.

Ischemia severă a centrului vasomotor, dar şi durerea, anxietatea şi variaţiile PaO_2, $PaCO_2$ şi pH-ului antrenează, la început, o descărcare simpatică maximală prin intermediul sistemului nervos autonom şi prin stimularea sistemului endocrin hipotalamo-hipofizar. Apoi, hipoxia, acidoza, hipercapnia, hipoglicemia, fenomene ce caracterizează faza avansată a şocului, provoacă suferinţe cerebrale care se traduc prin scăderea reactivităţii simpatice, reacţii vasodilatatorii locale agravate de anoxie şi tulburări metabolice. Suferinţa celulei nervoase se exprimă sub forma encefalopatiei ischemice.

Aspecte clinice în faza progresivă

Sistem nervos: scăderea nivelului de conştienţă (encefalopatiei ischemice)

Tegumente: palide, marmorate, umede şi reci (CID)

Aparat respirator: tahipnee cu dispnee (tulburări ale raportului ventilaţie/perfuzie)

Aparat cardiovascular: bradicardie progresivă şi hipotensiune cu dezvoltarea edemelor pulmonare şi periferice. Presiunea venoasă centrală şi presiunea în artera pulmonară sunt crescute (insuficienţă cardiacă)

Sistem genitourinar: diureza se opreşte (insuficienţă renală acută).

II. ŞOCUL IREVERSIBIL

Şocul ireversibil se defineşte ca fiind momentul din evoluţia şocului, când moartea este obligatorie, indiferent de terapie.

Se defineşte ca fiind momentul din evoluţia şocului, când, oricare ar fi terapia şi chiar dacă debitul cardiac şi presiunea arterială sunt aduse tranzitoriu la valori normale, moartea este obligatorie în minutele şi orele care urmează. Factorii de ireversibilitate nu sunt încă bine precizaţi, dar includ asocierea depresiei cardiace, pierderea rezervelor energetice, coagularea intravasculară şi deficitul major de oxigen la nivel tisular.

Scanned with OKEN Scanner

Astfel, mecanismul principal ar consta în aceea că hipoperfuzia tisulară prelungită antrenează o deteriorare a patului vascular periferic, care nu mai poate fi readus la normal prin simpla înlocuire a volumului plasmatic sau restaurarea mecanică a debitului cardiac.

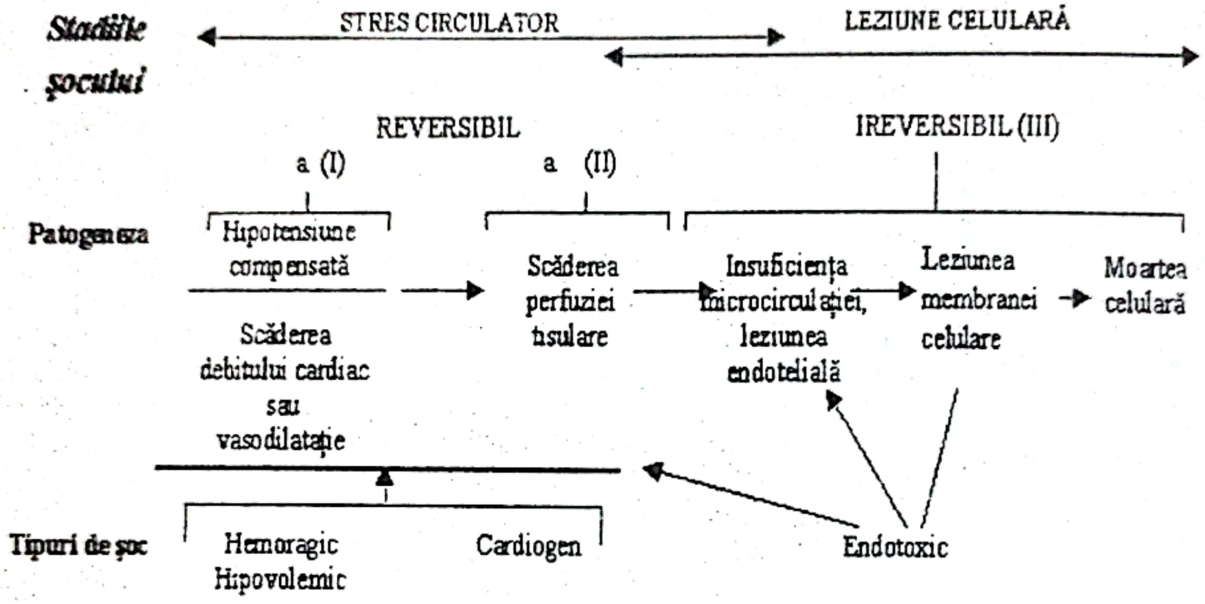


Fig. 7. Patogeneza diferitelor tipuri de şoc

III. TIPURI DE ŞOC

Şocul este divizat în mod frecvent în 3 tipuri:

A. **Cardiogen**
B. **Hipovolemic**
C. **Distributiv**

A. ŞOCUL CARDIOGEN

Definiţie: stare de şoc direct atribuită tulburării debitului cardiac, datorită insuficienţei de pompă sau reducerii returului venos. Astfel, definiţia şocului cardiac include scăderea debitului cardiac şi evidenţierea hipoxiei tisulare, în prezenţa unui volum intravascular adecvat.

Scanned with OKEN Scanner

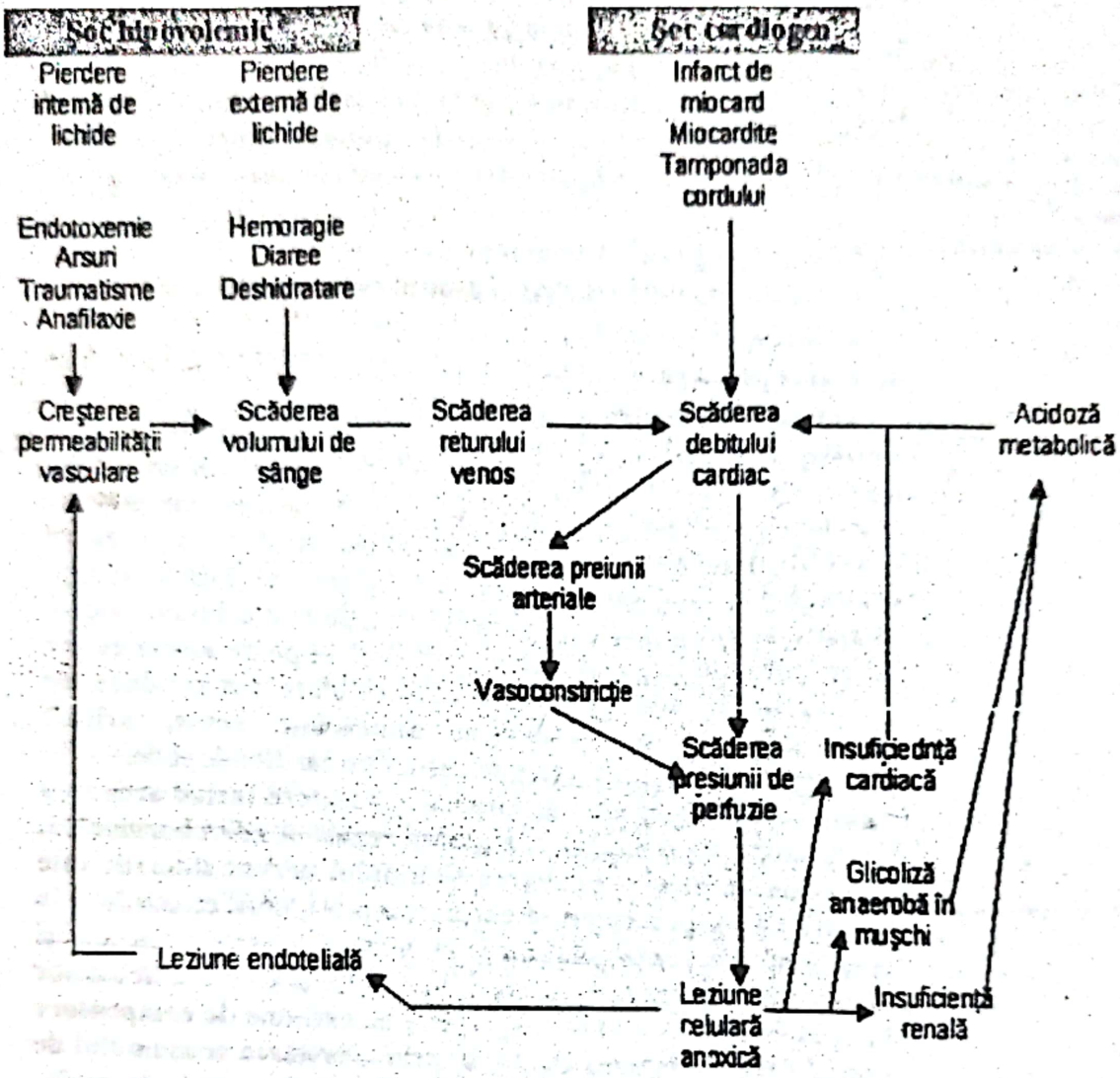


Fig.6. Patogenia şocului asociază progresia mai multor evenimente patologice. Poate fi iniţiat de unul din cele două mecanisme principale: insuficienţa de pompă sau diminuarea volumului de sânge. În fiecare din aceste două situaţii apare o scădere a debitului cardiac şi o hipoperfuzie tisulară, ceea ce conduce la leziunea anoxixă a celulelor. Acidoza metabolică se produce ca urmare a insuficienţei renale şi a glicolizei anaerobe; depresia cardiacă apare ca urmare a acidozei, leziunilor endoteliale, hipoperfuziei miocardului; leziunea endotelială prin creşterea permeabilităţii vasculare contribuie la scăderea volumului efectiv de sânge.

Scanned with OKEN Scanner

Diagnostic: Criteriile de definiţie a şocului cardiogen sunt:

a. presiunea arterială sistolică < 90 mm Hg sau cu 30-60 mm Hg sub presiunea bazală
b. evidenţierea scăderii fluxului de sângeîn sistemele majore:
   1. diureza < 20 ml/h, de obicei cu scăderea sodiului urinar
   2. vasoconstricţie periferică, asociată cu piele rece, marmorată
   3. tulburarea funcţiilor mentale
c. index cardiac < 2 l/min/m^2 (debitul cardiac în litri/min/m^2 de suprafaţă corporală)
d. evidenţierea insuficienţei inimii stângi (creşterea presiunii în capilarele pulmonare > 15 mm Hg)

Cel mai frecvent, şocul cardiogen este produs de pierderea a peste 40% din miocardul ventriculului stâng.

Cauza: Cel mai frecvent, şocul cardiogen este produs de pierderea a peste 40% din miocardul ventriculului stâng. Infarctele ventriculului drept produc reducerea complianţei diastolice şi disfuncţia sistolică a ventriculului drept, ceea ce conduce la tulburarea volumelor la nivelul inimii stângi. Necroza acută a unei componente funcţionale a inimii (valvă, pilier, perete liber, sept interventricular) se poate asocia cu şoc cardiogen. Diferite afecţiuni cardiovasculare pot conduce, de asemenea, la şoc cardiogen: miocardite acute, aritmii prelungite, decompensarea pacienţilor cu cardiomiopatie.

Patogeneza: Iniţial mecanismele compensatorii includ activarea sistemului nervos simpatic, reglarea renală şi neurohormonală, vasoreglarea locală. Activarea sistemului nervos simpatic este iniţiată de baroreceptori şi chemoreceptori, ceea ce conduce la creşterea frecvenţei cardiace, la vasoconstricţie arterială şi venoasă, creşterea contractilităţii cardiace şi trecerea lichidelor în compartimentul vascular. Aceste mecanisme de compensare pot să agraveze starea cordului, prin crerşterea consumului de oxigen, creşterea presarcinii şi postsarcinii, formându-se, astfel, un cerc vicios. Întreruperea acestui lanţ de patogenic se poate realiza prin utilizarea medicaţiei care să crească funcţia sistolică, reducerea congestiei venoase pulmonare şi a presarcinii, menţinerea unui flux coronarian adecvat (fig.7).

Evoluţie: Tratamentul precoce poate opri dezvoltarea şocului. Dacă şocul este produs de infarctul de miocard, prognosticul depinde de extinderea infarctului.

B. ŞOCUL HIPOVOLEMIC

Definiţie: stare de şoc ce rezultă din scăderea presiunii sau volumului lichidului circulant

Cauza: şocul hipovolemic este produs de orice cauză care duce la pierderea de sânge, plasmă sau apă.

Scanned with OKEN Scanner

Scăderea volumului de sânge produce o scădere a returului venos, o scădere a debitului cardiac şi ca o consecinţă o scădere a presiunii sângelui, ceea eventual poate conduce la şoc.

Patogeneză: o scădere a volumului de sânge produce o scădere a returului venos, o scădere a debitului cardiac şi ca o consecinţă o scădere a presiunii sângelui, ceea ce eventual poate conduce la şoc (fig. 7).

Evoluţie: Şocul este rezolvat dacă mecanismul de bază care a redus iniţial volumul de sânge este tratat şi corectat. Poate progresa la stadiul ireversibil.

Forme de şoc hipovolemic:

a. *Şocul hemoragic.* Se produce ca rezultat al unei hemoragii masive (> 40% din volumul de sânge total), cum ar fi hemoragiile gastro-intestinale masive, sângerări postoperatorii etc.
b. *Deshidratarea.* Este pierderea importantă de lichide (ex. transpiraţii profuze, pierderi gastrointestinale datorate vărsăturilor, diareei etc). Pierderea de lichide diminuă volumul plasmatic, presiunea sângelui scade şi perfuzia organelor şi ţesuturilor diminuă.
c. *Arsuri.* Arsurile, în special de gradul III, produc şoc hipovolemic. Pierderile de proteine plasmatice la nivelul suprafeţelor arse, conduce la scăderea presiunii coloid oscmotice, producând trecerea lichidelor în interstiţiu. Volumul intravascular scade progresiv şi se ajunge la şoc.

Manifestări clinice: tegumente şi mucoase uscate, tegumente palide, sete, tahicardie, oligurie.

C. ŞOCUL DISTRIBUTIV

Cele mai frecvente forme de şoc distributiv sunt şocul septic, neurogen şi anafilactic. *Şocul septic* este cel mai des întâlnit, fiind cea mai frecventă cauză de moarte în unităţile de terapie intensivă.Tipuri rare sunt *şocul neurogen*, datorat accidentelor anestezice sau leziunilor măduvei spinării, în care se produce o vasodilataţie periferică masivă, şi *şocul anafilactic*, iniţiat prin generalizarea tipului I de reacţie.

Şocul septic

Definiţie: Şoc vasogen în care există un colaps sever şi generalizat secundar infecţiei sistemice.

Cauza:

1. Microorganisme gram pozitive (virusuri, fungi, bacterii şi bacili), care eliberează endotoxine din peretele celular
2. Microorganisme gram negative (Escherichia coli, Klebsiella) care produc endotoxine şi conduc la şoc toxic

Scanned with OKEN Scanner

Patogeneză:

În infecţiile severe, eliberarea unei cantităţi mari de endotoxine declanşează şi promovează activarea substanţelor nocive, cum ar fi histamina, enzime lizozomale, bradikinina şi serotonina, care compromit integritatea peretelui capilar. Plasma trece prin capilarele afectate, producând o pierdere marcată de lichide, ceea ce duce la hipotensiune, iar eliberarea de acid lactic duce la depresia contractilităţii miocardice şi scăderea debitului cardiac.

În infecţiile severe, eliberarea unei cantităţi mari de endotoxine declanşează şi promovează activarea substanţelor nocive, cum ar fi histamina, enzime lizozomale, bradikinina şi serotonina, care compromit integritatea peretelui capilar.

Cea mai mare parte din situaţii sunt produse de bacili gram negativ eliberatori de endotoxine, de unde şi numele de şoc endotoxinic. Endotoxinele sunt lipopolizaharide (LPS) ale peretelui bacterian, care conţin un nucleu format dintr-un lipid A, toxic, şi un complex de lipopolizaharide care îl înconjoară. LPS formează un complex cu o proteină din ser, care la rândul său se leagă de receptorii CD14 de pe leucocite, celule endoteliale şi alte celule. Astfel, s-ar părea că LPS induce 2 tipuri de efecte: 1. directe, producând lezări sau alterări în funcţia celulelor; 2. indirecte, prin iniţierea sintezei, eliberării sau activării unei cascade de mediatori derivaţi din plasmă sau celule (monocite, macrofage, neutrofile, celule endoteliale şi altele).

Mediatorii care au fost implicaţi în producerea şocului septic sunt:

- Citokinele: IL-1, TNF α, IL-6, Il-8
- PAF
- NO
- C5a şi C3a
- Prostaglandinele
- Leukotrienele
- Sistemul kininic
- Radicali liberi de oxigen
- Catecolaminele
- Endorfinele
- MDF

Este clar dovedit că activarea mediată de endotoxine a sistemului fagocitar şi eliberarea consecutivă de IL-1 şi TNFα este evenimentul cheie în patogeneza şocului septic. Aceste citokine produc activarea endotelială şi aderarea şi agregarea leucocitară, promovează coagularea intravasculară diseminată şi tromboza capilară. De asemenea, ele semnalează producerea mediatorilor secundari, incluzând Pg, PAF şi NO. Aceştia din urmă, la rândul lor, produc vasodilataţie şi alte efecte proinflamatorii (fig.8).

Scanned with OKEN Scanner

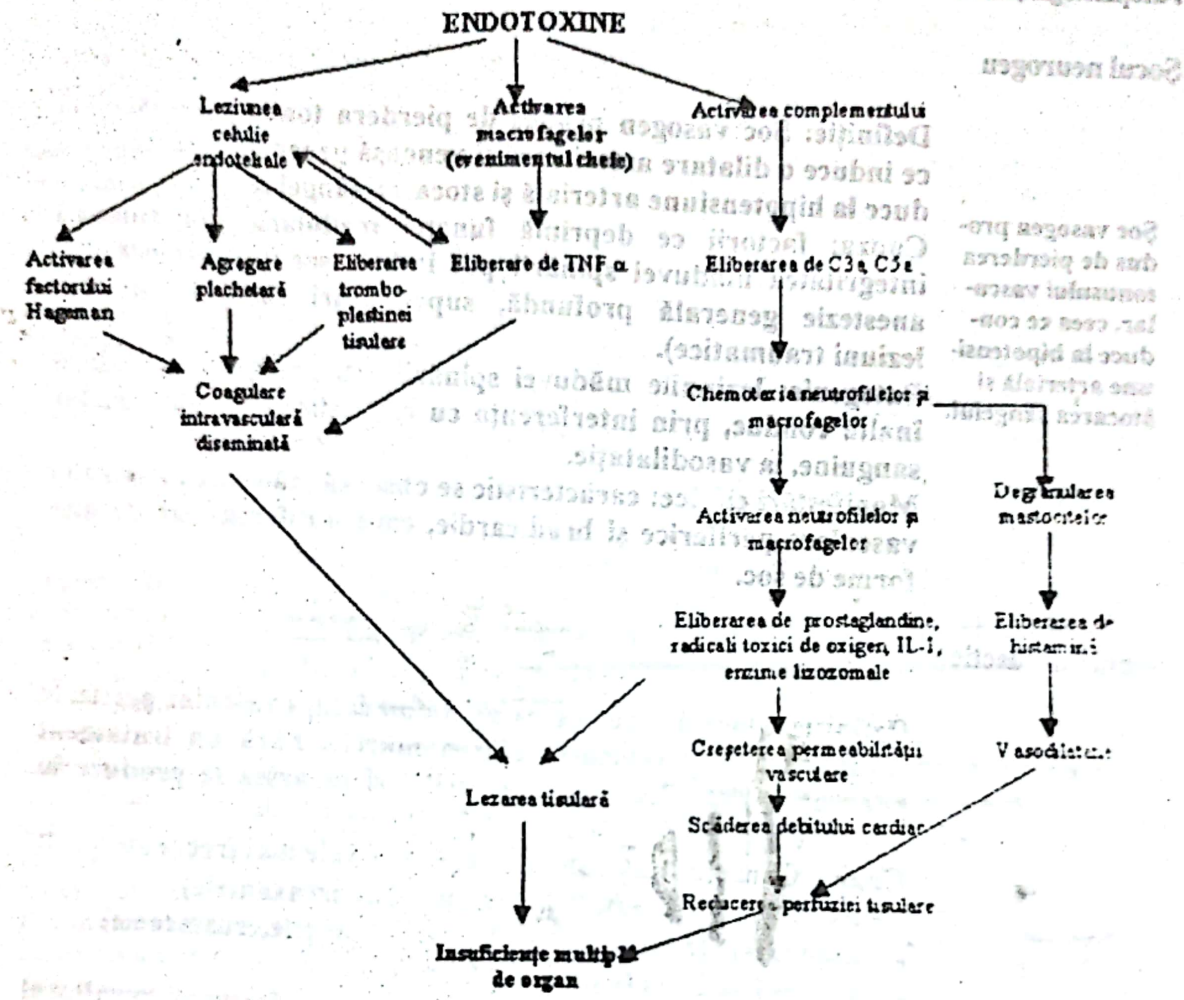


Fig. 8. Patogeneza şocului septic

Stadiile şocului septic

I. **Stadiul hiperdinamic.** Acest stadiu se prezintă cu frison, febră şi piele caldă, roşie. Se caracterizează, de asemenea, prin tahicardie şi tahipnee cu alcaloză respiratorie. Debitul cardiac este crescut (stadiul hiperdinamic), datorită răspunsului simpatic compensator.

II. **Stadiul normodinamic.** Reprezintă o perioadă de tranziţie între stadiul I şi III. Eliberarea de endotoxine se manifestă prin apariţia hipotensiunii. Tahicardia persistă în încercarea de a restaura presiunea sanguină.

III. **Stadiul hipodinamic.** Este similar cu stadiul ireversibil al şocului henoragic.

Scanned with OKEN Scanner

Şocul neurogen

Şoc vasogen produs de pierderea tonusului vascular, ceea ce conduce la hipotensiune arterială şi stocarea sângelui.

Definiţie: Şoc vasogen produs de pierdera tonusului vascular, ce induce o dilatare arteriolară şi venoasă generalizată. Aceasta duce la hipotensiune arterială şi stocarea sângelui.

Cauza: factorii ce deprimă funcţia medulară sau tulbură integritatea măduvei spinării pot induce şocul neurogen (ex. anestezie generală profundă, supradozări medicamentoase, leziuni traumatice).

Patogenie: leziunile măduvei spinării sau anestezia medulară înaltă conduc, prin interferenţa cu căile simpatice ale vaselor sanguine, la vasodilataţie.

Manifestări clinice: caracteristic se observă scăderea rezistenţei vasculare periferice şi bradicardie, care îl diferenţiază de alte forme de şoc.

Şocul anafilactic

Şocul anafilactic este cel mai frecvent rezultatul activării Ig E prezente pe bazofile şi mastocite.

Definiţie. Stare de şoc în care există un colaps vascular periferic sever, care se produce în câteva minute. Fără un tratament adecvat se dezvoltă şocul ireversibil şi moartea se produce în circa o oră.

Cauza. Cauzele sunt numeroase, dintre cele mai frecvente sunt:

- medicamentele (ex. β-lactaminele, mioreaxantele)
- alimentele (arahidele, ouăle, nucile, peştele,crustaceele)
- veninul de insecte (albine,viespii)

Patogenie. Şocul anafilactic este cel mai frecvent rezultatul activării Ig E prezente pe bazofile şi mastocite. Pacientul a sintetizat Ig E şi reintroducerea în organism a alergenului conduce la cuplarea antigenului de Ig E fixate de mastocite şi bazofile, urmată de degranularea brutală cu eliberarea masivă de mediatori vasoactivi, cum ar fi histamina. Starea de şoc se dezvoltă ca urmare a importantei vasodilataţii şi scăderii debitului cardiac secundare diminuării returului venos. Aceasta se produce prin creşterea permeabilităţii vasculare şi prin stocarea periferică de sânge. Mecanismele compensatorii sunt de obicei neadecvate pentru a combate această formă rapidă de şoc.

Manifestări clinice. Acestea includ acele semne asociate cu şocul, precum şi spasm laringian sever, edem şi bronhoconstricţie, care pot precede insuficienţa respiratorie.

Scanned with OKEN Scanner

TESTE

Întrebări tip complement simplu

1. **Mecanismele compensatoare hemodinamice în faza reversibilă nonprogresivă a şocului cuprind următoarele cu o EXCEPŢIE:**
   - **A. Vasoconstricţie la nivel periferic**
   - **B. Vasoconstricţie la nivel cardiac şi cerebral**
   - **C. Creşterea reabsorbţiei de sodiu la nivel renal**
   - **D. Creşterea reabsorbţiei de apă la nivel renal**
   - **E. Pasaj crescut de limfă în sistemul sanguin**

2. **Următoarele afirmaţii referitoare la şocul septic sunt adevărate cu o EXCEPŢIE:**
   - **A. Complementul este activat pe calea clasică**
   - **B. Debitul cardiac poate fi crescut de la început**
   - **C. La început predomină vasoconstricţia**
   - **D. TNF şi IL-1 activează macrofagele şi celulele endoteliale**
   - **E. Coagularea intravasculară diseminată este o complicaţie frecventă**

3. **Ischemia prelungită la nivel tisular determină eliberarea următoarelor substanţe cu rol vasoactiv cu o EXCEPŢIE:**
   - **A. MDF**
   - **B. Histamina**
   - **C. Prostaglandina E2**
   - **D. Bradikinina**
   - **E. Endotoxinele**

4. **Următoarele tulburări metabolice caracterizează faza tardivă a şocului cu o EXCEPŢIE:**
   - **A. Hiponatremie**
   - **B. Hiperpotasemie**
   - **C. Acidoză metabolică**
   - **D. Hiperglicemie**
   - **E. Creşterea acizilor graşi liberi**

Întrebări tip complement grupat

La următoarele întrebări răspundeţi după modelul de mai jos:

A. **Dacă afirmaţiile 1, 2 şi 3 sunt corecte**
B. **Dacă afirmaţiile 1 şi 3 sunt corecte**
C. **Dacă afirmaţiile 2 şi 4 sunt corecte**
D. **Dacă numai afirmaţia 4 este corectă**
E. **Dacă toate afirmaţiile sunt corecte sau nici o afirmaţie nu este corectă**

Scanned with OKEN Scanner

5. Care dintre următoarele procese determină ireversibilitatea şocului:
   1. sindromul de insuficienţă organică multiplă
   2. hipotensiunea refractară
   3. coagularea vasculară diseminată
   4. vasoconstricţia în teritoriul coronar şi cerebral
   5. scăderea precoce a debitului urinar

6. Care dintre următoarele modificări au loc în şocul hipovolemic:
   1. debitul cardiac este deprimat de la debut
   2. activarea macrofagelor explică fenomenele precoce din acest tip de şoc
   3. se produce vasoconstricţie în anumite teritorii pentru menţinerea tensiunii arteriale
   4. debitul sistolic rămâne normal dar tensiunea arterială scade
   5. sindromul de detresă respiratorie acută apare mai frecvent decât în şocul septic

7. Catecolaminele sunt implicate în următoarele modificări compensatorii din şoc:
   1. Hipotensiune
   2. Retenţie urinară
   3. Activare endotelială
   4. Creşterea inotropismului cardiac
   5. Bradicardie

Întrebări tip asociere simplă

Asociaţi mecanismele de mai jos cu efectul cel mai probabil:

8. Eliberare de tromboplastină tisulară
9. Vasoconstricţie arteriolară
10. Alterarea membranei lizozomale
11. Relaxarea sfincterului precapilar
12. Coagulare intravasculară diseminată

A. Răspuns catecolaminic
B. Acidoză metabolică
C. TNF, IL-1
D. Activarea factorului XII
E. Hipoxie tisulară prelungită

Asociaţi fiecare tip de şoc cu cauza cea mai probabilă:

13. Şoc cardiogen	A. Arsuri
14. Şoc hipovolemic	B. Meningită
15. Şoc septic	C. Anestezie
16. Şoc neurogenic	D. Ruptura peretelui ventricular
17. Şoc anafilactic	E. Tratament cu penicilină

Scanned with OKEN Scanner

Întrebări tip cauză-efect

La întrebările cu DEOARECE răspundeţi după următorul model:

A. Dacă ambele afirmaţii sunt adevărate şi între ele există o relaţie cauză-efect
B. Dacă ambele afirmaţii sunt adevărate, dar între ele nu există relaţie cauză-efect
C. Dacă prima afirmaţie este adevărată, iar a doua este falsă
D. Dacă prima afirmaţie este falsă, iar a doua este adevărată
E. Dacă ambele afirmaţii sunt false

18. Arsurile pot conduce la şoc hipovolemic DEOARECE determină creşterea permeabilităţii vasculare.

19. Sistemul renină-angiotensină-aldosteron este un mecanism compensator în şoc DEOARECE contribuie la reglarea presiunii arteriale.

20. Eliberarea de substanţe vaso şi cardioactive contribuie la progresia şocului spre stadiul ireversibil DEOARECE principalele elemente care conduc la moartea organismului sunt vasodilataţia persistentă şi deprimarea contractilităţii cordului.

Scanned with OKEN Scanner

Capitolul 10.

FIZIOPATOLOGIA METABOLISMULUI PROTEIC

I. NOŢIUNI DE FIZIOLOGIE

Proteinele sunt principalii constituenţi ai materiei vii, fiind indispensabile proceselor biologice, în creşterea şi reînnoirea ţesuturilor, iar în unele situaţii pot reprezenta şi substrat energetic.

Proteinele sunt principalii constituenţi ai materiei vii, avînd ca atribute esenţiale următoarele:

- participanţi indispensabili în procesele biologice, în creşterea şi reînnoirea ţesuturilor
elemente componente a factorilor vitali organismului (fermenţi, hormoni, plasmă sanguină) - aceştia exercitînd funcţii de transport, tampon, etc.
- în circumstanţe particulare, ele pot reprezenta substrat energetic

Bilanţul proteic este un parametru important care poate fi determinat indirect prin aprecierea eliminărilor de azot. In cursul proceselor metabolice proteinele degajă o cantitate mai mare de calorii decît valoarea lor reală, fenomen numit acţiune dinamică specifică.

Sursa exogenă de proteine o reprezintă alimentele: carnea, laptele şi derivatele, ouăle, cerealele şi leguminoasele. In cursul digestiei proteinele sunt transformate sub acţiunea fermenţilor intestinali în peptide şi apoi în aminoacizi. Intr-o măsură mai mică se pot absorbi chiar şi macromolecule nehidrolizate (anticorpii trec din laptele matern în sîngele sugarilor). Sursa endogenă de aminoacizi este reprezentată de degradarea proteinelor proprii. In condiţii fiziologice aminoacizii sunt utilizaţi de organism pentru a sintetiza sau resintetiza proteinele specifice.

Valoarea biologică a proteinelor alimentare depinde de compoziţia lor în aminoacizi şi va fi cu atît mai importantă cu cît va fi mai bogată, mai variată şi mai apropiată de compoziţia proteinelor proprii organismului. In general, proteinele animale au o valoare calitativ şi cantitativ superioară proteinelor vegetale.

In sinteza proteică sunt implicaţi aproximativ 20 de aminoacizi diferiţi dintre care 8, denumiţi *aminoacizi esenţiali,* trebuie neapărat procuraţi prin alimentaţie deoarece nu pot fi sintetizaţi în organism. Aminoacizii esenţiali includ leucina, izoleucina, lizina, metionina, fenilalanina, treonina, triptofanul şi valina.

Scanned with OKEN Scanner

Aminoacizii esenţiali includ leucina, izoleucina, lizina, metionina, fenilalanina, treonina, triptofanul şi valina.

Sugarul are în plus nevoie pentru creştere şi de un aport de arginină şi de histidină căci sinteza lor este insuficientă în primele luni de viaţă. Ceilalţi 12 aminoacizi necesari organismului pot fi sintetizaţi in vivo prin aminarea produşilor de degradare a lipidelor şi glucidelor. Ei sunt: alanina, acidul aspartic, citrulina, cistina, acidul glutamic, glicina, acidul hidroxiglutamic, hidroxiprolina, norleucina, prolina, serina, tirozina.

Aportul alimentar minim zilnic este de aproximativ 40-50 grame de proteine pe zi.

Zilnic, aportul alimentar trebuie să asigure un minimum din aminoacizii esenţiali pentru a evita apariţia carenţei; acesta ar fi de aproximativ 40-50 de grame de proteine pe zi. In general se consideră că aportul mediu de proteine trebuie să fie de aproximativ 1 g/kg/zi. Nevoile variază cu vîrsta: la nou-născut 2,2 g/kg/zi, la pubertate 1,0-1,3 g/kg/zi, iar la adult de 0,7 g/kg/zi. Nevoi crescute sunt şi în perioada sarcinii şi alăptării, după hemoragii, diverse agresiuni, ca şi în convalescenţa bolilor.

Sediul cel mai important al metabolismului azotat este ficatul, organul în care atît catabolismul cît şi sinteza proteică sunt foarte intense. De altfel, albumina şi fibrinogenul sunt produse exclusiv în ficat. La acelaşi nivel, aminoacizii în exces sunt dezaminaţi şi din azotul eliberat se formează ureea.

Proteinele sunt structuri macromoleculare formate din aminoacizi uniţi între ei printr-o legătură peptidică (-CO-NH-) realizată între gruparea carboxil a unui aminoacid şi gruparea aminică a acidului următor. Pot exista şi legături suplimentare care permit unirea mai multor lanţuri peptidice şi formarea de complexe ciclice: legături disulfidice (-S-S-), de hidrogen (H+), covalente, etc.

In organism pot fi reproduse mii de proteine variate, conţinînd fiecare mai multe sute din cei 20 de aminoacizi aranjaţi într-o succesiune de o înaltă specificitate.

Avînd în vedere importanţa deosebită a proteinelor pentru realizarea tuturor ciclurilor biochimice vitale, se poate considera întreaga patologie ca o problemă de tulburare a metabolismului proteinelor. Principala cale de abordare a perturbărilor metabolismului proteic o reprezintă în prezent studiul proteinelor şi enzimelor plasmatice, întrucît ele sunt cele mai accesibile investigaţiilor de laborator. Proteinele a căror concentraţie plasmatică se modifică în reacţiile inflamatorii se numesc proteine de fază acută (APP). Acestea pot fi clasificate în două categorii: pozitive (a căror concentraţie creşte în inflamaţie) şi negative (a căror concentraţie scade în inflamaţie)

În plasmă există o cantitate totală de 6,5-8,5 g/100 ml proteine, dintre care albuminele reprezintă 4,5 g/100 ml şi globulinele 2,5 g/100 ml; în medie, raportul albumine/globuline este între 1,5 şi 2.

Din punct de vedere cantitativ, în plasma sanguină există un amestec heterogen de proteine, în cantitate totală de 6,5-8,5 g/100 ml, dintre care albuminele reprezintă 4,5 g/100 ml şi

Scanned with OKEN Scanner

globulinele 2,5 g/100 ml; în medie, raportul albumine/globuline este între 1,5 şi 2. In serul normal s-au evidenţiat electroforetic 5 fracţii: albumine şi globuline alfa1, alfa2, beta şi gama (tabelul I).

In grupul alfa şi beta globulinelor se găsesc mai ales două fracţii de mare importanţă biologică: glicoproteine şi lipoproteine.

Glicoproteinele sunt proteine legate de molecule glucidice; cresc în inflamaţiile acute sau cronice, în carcinom, în diabet, scad în leziuni hepatice, în sindromul nefrotic.

Glicoproteinele. Sunt proteine legate de molecule glucidice (galactoză, manoză, hexozamină, acid sialic); cresc în inflamaţiile acute sau cronice, în carcinom, în diabet; scad în leziuni hepatice (hepatită gravă, ciroză hepatică), în sindromul nefrotic (pierderi urinare), în insuficienţa hipofizară sau suprarenaliană. Se consideră că glicoproteinele s-ar sintetiza în ficat şi sunt mobilizate în ser în special în afecţiunile inflamatorii ale ţesutului conjunctiv (bolile de colagen). In aceste condiţii pot trece în ser şi cantităţi reduse de mucoproteine care se găsesc în special în ţesutul conjunctiv.

Tabel I. Valorile fracţiunilor proteice serice separate prin electroforeză pe hîrtie.

Fracţiunea	Valori procentuale faţă de proteinele totale	Valori în g/100 ml
Albumine	50-60	3,5-5,5
Globuline alfa1	3-5	0,25-0,35
Globuline alfa2	7-9	0,5-0,75
Globuline beta	11-14	0,8-1,05
Globuline gama	16-20	1,1-1,5
Total	100	6,5-7,5

Lipoproteinele sunt proteine legate de lipide, ceea ce conferă grăsimilor posibilitatea de a fi solubile în apă şi a pătrunde în ţesuturi.

Lipoproteinele (LP) sunt proteine legate de lipide, ceea ce conferă grăsimilor posibilitatea de a fi solubile în apă şi a pătrunde în ţesuturi. După capacitatea de a migra cu alfa- sau betaglobulinele se disting:

- *Alfa-LP* (bogate în proteine-52%), care cuprind fosfolipide (25%), esteri de colesterol (10-15%) şi mici cantităţi de trigliceride şi colesterol liber. Datorită cantităţii mari de proteine sunt numite HDL (*high density lipoproteins*); sunt foarte stabile şi compoziţia lor prezintă o variabilitate redusă.
- *Beta-LP*, care alcătuiesc un grup ce conţine o cantitate mai mică de proteine (20%) şi, de asemenea, fosfolipide (20%), esteri de colesterol (35-40%), colesterol liber (10%) şi trigliceride (5-10%). Pe lîngă acest grup se mai găseşte o fracţie foarte săracă în proteine (6-12%) dar bogată în trigliceride; ea reprezintă o fracţie care creşte mai ales după prînzuri bogate în grăsimi. Beta lipoproteinele circulă deci

Scanned with OKEN Scanner

sub două forme distincte: VLDL (*very low density lipoproteins*) sau *prebetalipoproteine*, bogate în trigliceride (considerate lipoproteine uşoare) şi LDL (*low density lipoproteins*), considerate lipoproteine grele, bogate în colesterol, ce provine mai ales din utilizarea metabolică a trigliceridelor şi a VLDL.

- *Chilomicronii*, care sunt foarte bogaţi în trigliceride exogene alimentare, şi care conţin doar urme de proteine, neputînd fi consideraţi ca aparţinînd în totalitate lipoproteinelor. Ei se formează în mucoasa intestinală şi ajung în ficat prin circulaţia portă.

Lipoproteinele sunt sintetizate în ficat. După un prînz bogat în grăsimi, apar în primul rînd chilomiconii, apoi lipoproteinele cu concentraţie mică în proteine (beta LP) şi mai tîrziu acestea sunt în locuite cu alfa lipoproteinele.

Există o anomalie de tip ereditar a lipoproteinelor: absenţa beta lipoproteinelor sau *abetalipoproteinemia*, numită şi *acantocitoză*, datorită prezenţei de hematii în formă de roată dinţată (acantocite).

La cele cinci fracţii principale ale serului se adaugă *fibrinogenul şi factorii plasmatici ai coagulării*. Prin imunoelectroforeză s-au izolat peste 30 de componente ale serului, iar noile progrese au permis identificarea a peste 90 de fracţiuni: unele sunt holoproteine, iar altele heteroproteine (glico-, lipo- sau metaloproteine). Intre ele se află enzime, hormoni polipeptidici şi imunoglobuline (tabelul II).

Din punct de vedere calitativ se pot diferenţia următoarele fracţii:

- prealbumine
- albumina
- globuline

Tabelul II. Repartiţia cantitativă a diferitelor fracţii proteice ale serului normal

Proteina	Concentraţia mg/100 ml	kDa
Prealbumine	20-40	54.4
Albumine	3500-5000	69
Globuline alfa1		
Alfa-1 antiproteaza (antitripsina)	78-200	55
Alfa-1 glicoproteina (orosomucoid)	50-150	40
Apolipoproteina A	170-325	200
Alfa-1 fetoproteina	0,003	69
Globuline alfa-2		
Haptoglobina	30-215	85

Scanned with OKEN Scanner

Alfa-2 macroglobulina	125-410	800
Ceruloplasmina	20-50	160
Globuline beta		
Transferina	200-350	77
Apolipoproteina B	60-155	3000
C4	10-40	206
Fibrinogen	200-400	340
C3	70-150	180
Beta-2 microglobulina	0,1-0,2	11,8
Globuline gama		
Imunoglobuline G	525-1650	160
Imunoglobuline A	40-390	170
Imunoglobuline M	25-310	900
Proteina C reactivă	0,8	120

Prealbumine

Prealbumine: fracţia 1 (glicoproteina) leagă tirozina şi calciul, este scăzută la nou-născut şi bătrîn, în hepatită şi în ciroză; fracţia 2 este constituită de lipoproteine.

Albumina

Avînd o greutate moleculară de 69 kDa, ea reprezintă 50-70% din proteinele serice totale. Este sintetizată exclusiv în ficat, într-un ritm de 10-12 grame pe zi, aceeaşi cantitate fiind zilnic catabolizată la nivelul tubului digestiv. Aminoacizii rezultaţi sunt reabsorbiţi şi ajunşi în ficat servesc pentru noi sinteze. Sinteza de albumine este stimulată mai ales de androgeni, estrogeni, somatotrop şi insulină, iar catabolismul de corticosteroizi şi tiroxină.

Globuline

Alfa1 globuline trec uşor prin membrana glomerulară şi se găsesc în proteinuria din sindromul nefrotic; *Thyroxin binding globulin* (TBG) creşte în sarcină şi în hepatita virală.

Alfa1 globuline: 4 fracţii dintre care 2 glicoproteine; una avînd o greutate moleculară mică, care trece uşor prin membrana glomerulară şi se găseşte în proteinuria din sindromul nefrotic; cealaltă este alfa1 glicoproteina lui Schultze care poate lega bilirubina; mai există o interalfaglobulină (alfa1-alfa2 globulină) care fixează electiv hormonii tiroidieni şi se numeşte (*engl.*) *thyroxin binding globulin* (TBG). Capacitatea de legare creşte în sarcină şi în hepatita virală.

Alfa 2 globuline: cuprind zeci de fracţii dintre care:
glicoproteine:
- **haptoglobina, care leagă hemoglobina liberă, scăzînd deci în anemii hemolitice şi în boli hepative şi prezentînd valori crescute în inflamaţii**

Scanned with OKEN Scanner

Alfa2 globuline cuprind haptoglobina, ceruloplasmina, α2 macroglobulina, angiotensinogenul, teanscortina, bradikininogenul, lipoproteinele.

- ceruloplasmina, care leagă cuprul, absenţa sa stînd la baza maladiei lui Wilson; creşte în sarcină, ca efect al estrogenilor şi în infecţii
- alfa 2 macroglobulina, cu greutate moleculară de 19 S, nu exercită funcţie de anticorp; ea creşte de asemenea în sindromul nefrotic, în ciroză şi în hemocromatoză
- transcortina leagă corticosteroizii, creşte în sarcină şi după tratament cu estrogeni
- angiotensinogenul
- bradikininogenul
- lipoproteinele

Beta globulina cea mai importantă este transferina; creşte în anemia feriprivă, hepatită şi scade în anemii emolitice şi hemocromatoză.

Beta globuline, care cuprind 4 fracţii. Cea mai importantă este transferina sau siderofilina, care transportă fierul. Se constată o creştere a transferinei în anemiile feriprive, în hepatită, şi o scădere în anemiile hemolitice şi hemocromatoză. Atransferinemia, situaţie care se întîlneşte rar, este de natură genetică. Beta globulinele cuprind mai multe fracţii în concentraţie foarte redusă care pot juca rol de anticorpi, fiind produse de limfocitele B. Se mai numesc gama-A şi sunt crescute în poliartrită, în lupus şi în hepatita cronică. Beta 2 macroglobulina sau globulina 19 S sau IgM creşte în macroglobulinemia Waldenstrom, în infecţii cronice, şi poate avea funcţie de anticorp; scade în sindromul deficitului de anticorpi.

Gama globulinele cuprind fracţiile G, A, M, D şi E, cu funcţie de anticorpi.

Gama globuline. Cuprind fracţiile G, A, M, D şi E, cu funcţie de anticorpi (ceea ce justifică apelativul de imunoglobuline), care intervin în procesele imunologice şi imunopatologice. Ele sunt produse de sistemul limfoplasmocitar, avînd o greutate moleculară de circa 160.000 Da, iar rata lor de sinteză este de 2 grame/24 ore, putîndu-se intensifica la nevoie de circa 10-30 de ori.

PRINCIPALELE FUNCTII ALE PROTEINELOR PLASMATICE

Principalele funcţii ale proteinelor plasmatice sunt următoarele:

Principalele funcţii ale proteinelor plasmatice sunt coloid-osmotică, în echilibrul fluido-coagulant, în echilibrul acido-bazic, de apărare şi de transport.

- Funcţia coloid-osmotică (oncotică), care se realizează pe baza proprietăţilor coloidale ale proteinelor, contribuind la schimburile efectuate de lichidul extracelular. Albuminele furnizează circa 80% din presiunea oncotică, 1 gram de albumină putînd reţine pînă la 18 ml de apă. Prin hidrofilia lor proteinele acţionează şi în sensul menţinerii tensiunii arteriale; astfel, alfa 2 globulina numită *hipertensinogen* favorizează apariţia tensiunii arteriale.

Scanned with OKEN Scanner

- Funcţia în echilibrul fluido-coagulant. Între proteinele plasmatice se numără atît factorii necesari coagulării (*factorii plasmatici I-XIII ai coagulării*), cît şi cei ai fibrinolizei (în principal *plasminogenul*).
- Funcţia în echilibrul acido-bazic. Prin sistemele tampon, proteinele plasmatice participă la reglarea pH-ului sanguin, ele putînd disocia ca aicizi slabi şi formînd săruri alkaline (proteina de sodiu). Raportul proteine acide/proteinat de sodiu joacă un rol important în menţinerea echilibrului acido-bazic şi al pH-ului sanguin.
- Funcţia de apărare este realizată în special prin fracţiunea gama globulinelor, care reprezintă suportul anticorpilor.
- Funcţia de transport, prin care globulinele vehiculează o anumită substanţă chimică: vitamine (A, D, E, K, C, B12), hormoni (transcortina pentru steroizi, TBG pentru tiroxină, etc.), ioni (fier - prin transferină, cupru - prin ceruloplasmină), medicamente (sulfamide, penicilină, glicozizi). Albuminele transportă apă, calciu, zinc, bilirubină, acizi biliari, porfirine, acizi graşi liberi, acid uric, acetilcolină, colinesterază, sulfamide şi digitalice, iar accesoriu, triiodotironina şi tiroxina. Funcţia de transport a proteinelor plasmatice este atît de importantă încît Benhold a vorbit de un "al treilea element de transport", alături de inimă (element motor) şi de sistemul vascular (sistem de distribuţie). Unele interferenţe pot modifica repartiţia substanţelor transportate în plasmă. Astfel, în cazul pătrunderi în sînge a unor substanţe (colorant, medicament, metabolit) cu afinitate pentru aceeaşi proteină transportoare ca şi fracţia proteică respectivă face ca substanţa activ transportată să rămînă liberă sau să împrumute alt vehicul, ceea ce are implicaţii în buna desfăşurare a reacţiilor organismului sau în patologie.

Tulburările funcţiei de transport a proteinelor plasmatice

Creşterea TBG se observă în sarcină şi în hepatita virală.

Transportul tiroxinei. O creştere importantă a nivelului tiroxinei circulante se observă fie în timpul sarcinii, fie în cazul hepatitei virale, fără ca organismul să prezinte manifestări de hipertiroidie şi de creştere a metabolismului bazal. Aceasta se explică prin creşterea concomitentă a fixării tiroxinei pe suportul său specific, TBG. Există şi cazuri, de altfel rare, cînd, deşi nivelul tiroxinei circulante este normal, cantitatea de TBG fiind scăzută, pacienţii prezintă semne de hipertiroidie, fără ca tiroida să manifeste aspecte de hiperfuncţie, sinteza hromonală fiind între limitele normale. Situaţii asemănătoare se pot întîlni şi în patologia hormonilor corticoizi.

Scanned with OKEN Scanner

Creşterea bilirubinei la prematuri se datorează hipoalbuminemiei.

Transportul bilirubinei. Icterul nuclear al nou-născutului este un alt exemplu de tulburare de transport. Bilirubina, care creşte datorită distrucţiei hemoglobinei fetale, ar trebui transportată de către albumină, ori, la prematuri, se constată în general o hipoalbuminemie, astfel încît bilirubina produsă în exces nu are pe ce să se fixeze. Rezultă o creştere însemnată a bilirubinei libere, care difuzează în sistemul nervos central, în special în anumiţi nuclei, care sunt astfel lezaţi iremediabil.

Tulburarea de sinteză a ceruloplasminei conduce la apariţia depozitelor de cupru în ţesuturile organismului (boala Wilson).

Transportul cuprului. După Benhold, boala Wilson ar fi de asemenea o tezaurismoză tisulară datorată insuficienţei de transport plasmatic a cuprului. In această maladie, ficatul nu mai poate sintetiza ceruloplasmina, datorită unei leziuni genetice. Datorită carenţei în ceruloplasmină, complexarea cuprului este deficitară. Cuprul circulă legat „slab", pe albumină, ceea ce determină apariţia depozitelor de cupru în toate ţesuturile şi în special în ficat. Reacţionînd printr-o degenerescenţă hepatică cirotică, scade şi mai mult sinteza proteică, ceea ce determină existenţa unei cantităţi şi mai mari de cupru liber în circulaţie.

Hemocromatoza se carcterizează prin depunerea fierului în ţesuturile organismului datorită absenţei transferinei.

Transportul fierului. In hemocromatoză ar exista un mecanism similar celui din boala Wilson, produs prin diminuare genetică a transferinei (Vannotti şi Blanc).

Astfel, se constituie un grup de maladii datorate insuficienţei de transport plasmatic a unor substanţe. Insuficienţa este provocată fie prin absenţa genetică sau cîştigată a fracţiei plasmatice specifice de transport, fie de o tulburare sau alterare particulară a mecanismului de legătură între substanţă şi transportul proteic specific.

In plasmă există de asemenea o serie de enzime, unele acţionînd asupra unor substraturi locale (cum ar fi lecitincolesterolaciltransferaza care esterifică colesterolul), altele fiind doar în trecere prin plasmă, urmînd a fi eliminate (pepsinogenul, amilaza) şi în fine altele care se găsesc în plasmă în cantităţi mai mari doar în cazul unor leziuni celulare (transaminaze, LDH, creatinfosfokinaza), ceea ce permite diagnosticul enzimatic al unei leziuni de organ.

II. ETIOPATOGENIA TULBURĂRILOR METABOLISMULUI PROTEIC

Deficitul proteic poate să apară prin scăderea aportului, tulburări de digestie sau de absorbţie.

Homeostazia proteică poate fi alterată prin unul sau mai multe mecanisme:

1. Deficit de aport proteic sau tulburări de digestie şi de absorbţie a proteinelor. In aceste circumstanţe, deşi mecanismul de producere al tulburărilor este diferit, apar aceleaşi simptome clinice ale deficitului proteic; tabloul clinic poate să difere în raport cu durata afecţiunii şi dezvoltarea

Scanned with OKEN Scanner

ontogenetică. Este mai gravă la copil prin repercursiunile negative asupra creşterii dar mai ales asupra dezvoltării psihice. In general, carenţa proteică nu este pură; de obicei este vorba de o subnutriţie în care proteinele nu lipsesc în totalitate, dar raţia alimentară nu asigură cantitatea de proteine necesară sau este săracă în proteine de origine animală; în aceste cazuri, aportul de aminoacizi esenţiali este insuficient, ţinînd cont că un echilibru nutritiv corespunzător necesită o raţie alimentară zilnică constituită din următoarele cantităţi de aminoacizi esenţiali. (tabelul III).

Tabelul III. Necesarul zilnic de aminoacizi esenţiali

1.	Triptofan	30 mg
2.	Metionină	86 mg
3.	Treonină	87 mg
4.	Izoleucină	90 mg
5.	Lizină	96 mg
6.	Valină	161 mg
7.	Fenilalanină	169 mg
8.	Leucină	425 mg

Deficitul proteic sever se evidenţiază prin hipoalbuminemie, scăderea rezistenţei antiinfecţioase, afectarea matricei osoase.

Pentru a suplea deficitul în proteine, organismul consumă cantităţi mai mari de lipide şi glucide. In general, deficitul de aport proteic se complică şi cu alte carenţe vitaminice, minerale, generînd astfel un sindrom pluricarenţial.

Proteinele plasmatice sunt menţinute între limitele normale pe seama proteinelor tisulare. Experimental, în carenţa proteică realizată la cîine prin plasmafereză, proteinele plasmatice erau rapid înlocuite prin topirea proteinelor tisulare. Deci proteinemia nu reprezintă un indicator fidel al distrofiei prin inaniţie. Hipoproteinemia, care apare în primul rînd prin afectarea albuminelor, dar interesează apoi şi globulinele, atestă existenţa unui deficit proteic important. Pe lîngă scăderea rezistenţei antiinfecţioase, bolnavii prezintă şi alte tulburări, printre care dispariţia matricii osoase proteice care se manifestă prin osteoporoză.

Tulburările de absorbţie se datoresc achiliei gastrice, insuficienţei pancreatice, sindroamelor de malabsorbţie.

Tulburările de digestie şi absorbţie se datoresc: 1. achiliei gastrice (rolul pepsinei), 2. insuficienţei pancreatice (rolul tripsinei), dar mai ales 3. unui sindrom de malabsorbţie (boala Whipple, sprue, enterite prelungite, celiachie, etc.). Este redusă absorbţia proteinelor, dar concomitent este afectată şi absorbţia de glucide şi lipide.

Boala de carenţă proteică poate îmbrăca trei forme clinice: 1. forma uscată, caşectică, pacientul prezentînd un aspect de îmbătrînire precoce; 2. forma umedă (edemul de foame); 3. forma grasă paradoxală (distrofia lipofilă). Bilanţul azotat este

intens negativ în cele trei forme, dar dezaminarea aminoacizilor fiind intensificată, se eliberează cetoacizi care, probabil pe cale gliconeogenetică, se transformă în glucoză şi grăsimi (un proces similar este incriminat în sindromul Cushing).

Pierderile de proteine apar în tulburări digestive cronice, boli renale, leziuni cutanate, hemoragii acute sau cronice. Catabolismul proteic crescut se întâlneşte în hipertiroidism, neoplazii, boli febrile.

2. Pierderi de proteine şi/sau catabolism crescut

Pierderi de proteine se produc cu uşurinţă, avînd consecinţe extrem de grave la sugari şi copii, apărînd în situaţii ca: - tulburări digestive cronice (toxicoze recidivante, dispepsii cronice, enterite şi enterocolite repetate sau cronice, dizenterii prelungite, enteropatie exudativă); - boli renale (nefroze); - leziuni cutanate întinse, arsuri (plasmoragii); hemoragii acute masive sau cronice repetitive.

Pierderi de proteine au loc şi în boli endocrine cronice consumptive, în care predomină procesele de catabolism: hipertiroidism, sindrom Cushing; supuraţii cronice; neoplazii; boli febrile; stări de şoc.

Gravitatea în toate aceste cazuri este imprimată în primul rînd de afecţiunea de bază. Frecvent ele se manifestă prin hipo- sau disproteinemii. Din punct de vedere clinic, pacienţii prezintă: topire musculară, atrofie cutanată, alopecie, osteoporoză, scăderea absorbţiei de calciu, uneori edeme datorate hipoalbuminemiei.

Tulburările de sinteză proteică se asociază bolilor hepatice (albumine) sau afecţiunilor sistemului reticuloendotelial, sistemului limfatic (globuline).

3. Tulburări de sinteză

Acestea se produc în special în afecţiuni ale ficatului, deoarece procesele de biosinteză proteică se realizează preferenţial la acest nivel. Astfel s-a demonstrat că sîngele suprahepatic este mai bogat în proteine constituente decît cel portal. Leziuni hepatice variate se însoţesc de afectarea mai mult sau mai puţin importantă a sintezei diferitelor fracţiuni proteice. Afecţiunile hepatice au drept principale consecinţe: a. hipoalbuminemia; b. scăderea sintezei de factori ai coagulării (fibrinogen, protrombină, proaccelerină, proconvertină); c. sinteza redusă a unor enzime; d. tulburări la nivelul organelor cu metabolism proteic activ - creier, miocard, ficat, rinichi.

Sinteza globulinelor este alterată în afecţiuni ale sistemului reticuloendotelial (reticuloze), în afecţiuni ale sistemului limfatic, manifestîndu-se în special prin hipogamaglobulinemie. Nivelul seric al gamaglobulinelor creşte în inflamaţiile cronice în care apare o hiperactivitate a sistemului reticuloendotelial (de ex., în ciroza hepatică).

Sinteza de proteine anormale se întâlneşte în mielomul multiplu (proteina Bence-Jones) sau în supuraţiile cronice (amiloidul)

Este posibilă şi sinteza de proteine anormale (paraproteine, conform celor deja amintite); exemple binecunoscute de paraproteine sunt: *proteina Bence Jones* - în mielomul multiplu, *amiloidul* - în supuraţii cronice, în lues, în cancer, etc.

Scanned with OKEN Scanner

Amiloidul circulă în sînge sub formă dizolvată, de coloid emulsionat în stare de sol, care trece prin extravazare din lumenul vascular în stare de gel şi se depune în ţesutul conjunctiv vascular parietal. Degenerescenţa amiloidă afectează în special splina, rinichiul, ficatul, intestinul.

MODIFICĂRI PATOLOGICE ALE PROTEINELOR PLASMATICE

In patologia umană, proteinele plasmatice pot fi modificate:

A. Cantitativ

1. Global: hiper- sau hipoproteinemie
2. Diferitele fracţii: disproteinemie

B. Calitativ, prin prezenţa de proteine atipice de tip monoclonal: paraproteine sau proteine monoclonale (proteina M).

Unii autori înglobează paraproteinele printre disproteinemii, cu atât mai mult cu cât nu se ştie încă dacă proteina M este rezultatul producerii unei proteine anormale sau dacă este vorba de producerea exagerată a unei proteine prezente şi în condiţii normale, dar în cantitate mult mai mică.

Modificări cantitative

Modificări cantitative globale

Ele prezintă o importanţă diagnostică redusă, de altfel survin rar şi sunt nespecifice.

Hiperproteinemiile (peste 8 g/100 ml) se întîlnesc în cazuri de hiperproducţie proteică: în unele inflamaţii cronice, în colagenoze, în sarcoidoză, în reticuloze, dar mai ales în mielom, plasmocitom, maladia Waldenstrom, boala Kala-Azar. O pseudohiperproteinemie se produce în caz de hemoconcentraţie.

Hipoproteinemiile (sub 6,5 g/100 ml) pot fi aparente, datorate unei hemodiluţii, sau reale, produse în special prin scăderea albuminelor. Hipoproteinemiile se întîlnesc în următoarele circumstanţe: a. sindrom de malnutriţie şi malabsorbţie; b. tulburări de sinteză (leziuni hepatice cronice, ciroză hepatică, amiloidoză); c. tratamente prelungite cu cortizon; d. pierderi excesive (sindrom nefrotic, arsuri, afecţiuni cutanate, hemoragii grave, enteropatie exudativă-în ultima entitate existînd pierderi de plasmă prin intestin).

Modificări cantitative între diferitele fracţii (disproteinemii)

Acestea pot avea mecanisme:

a. Ereditare
b. Dobândite

Scanned with OKEN Scanner

Analbuminemia se caracterizează prin lipsa albuminelor, presiunea oncotică este menținută normală prin creșterea compensatorie a globulinelor. Proteinele hepatice și colesterolul sunt crescute.

a. Ereditare

Analbuminemia, descrisă în 1954 de Bernhold, este o boală rară, cu caracter genetic autosomal recesiv, ce apare mai ales la subiecții monozigoți a căror anamneză arată o puternică consangvinitate. Electroforeza evidențiază lipsa albuminelor. Este interesant de menționat că persoanele cu acest deficit au o stare de sănătate aparent bună, lipsa albuminei neprovocînd tulburări, activitatea fizică poate fi intensă, fără să apară edeme. Există tulburări circulatorii (hipotensiune). Presiunea oncotică este scăzută, dar funcția compensatorie a globulinelor împiedică în general apariția edemelor. Uneori, a fost observată totuși apariția de edeme, steatoree, iar hipotensiunea este constantă. Testele de disproteinemie sunt pozitive, cresc globulinele, apare hipercolesterolemeie, iar VSH-ul este mult accelerat. Probele hepatice sunt normale, iar alte proteine produse în ficat, cum ar fi fibrinogenul, lipoproteinele, transferina, sunt mult crescute, dar se normalizează după perfuzia de albumină umană, catabolismul acesteia fiind în general diminuat (durata de viață 55 de zile, față de 17 zile la subiecții normali).

Agamaglobulinemia sau ***hipogamaglobulinemia*** congenitală se manifestă sub două forme:

Boala Bruton se datorează lipsei plasmocitelor și se caracterizează prin scăderea imunoglobulinelor.

- Prima formă este ereditară gonosomală (tip Bruton) și se transmite prin femei la copiii de sex masculin. Afecțiunea este datorată lipsei plasmocitelor, deși numărul total de limfocite circulante este normal. Toate imunoglobulinele sunt la nivele foarte scăzute și de aceea infecțiile cu piogeni sunt frecvente. In schimb, imunitatea de tip celular se desfășoară normal, iar reacțiile alergice sunt mai frecvente decît la normali.

Hipogamaglobulinemia de tip elvețian se datorează lipsei limfocitelor prin hipoplazia timusului și a țesuturilor limfatice.

- Cea de-a doua formă, hipogamaglobulinemia de tip alimfocitar (tipul elvețian), are caracter autosomal recesiv și afectează ambele sexe. Acești copii prezintă pe lîngă lipsa plasmocitelor și a imunoglobulinelor o hipoplazie a timusului și a țesuturilor limfatice. Numărul limfocitelor este foarte scăzut iar imunitatea celulară este insuficientă. Pericolul infecțiilor este mult mai mare și majoritatea copiiilor nu supraviețuiesc vîrstei de 2 ani.

b. Cîștigate

Acestea sunt reprezentate mai ales de disglobulinemii

Hiperalfaglobulinemia se întâlnește în sindromul nefrotic, glomerulonefrită, inflamații acute, cancer.

Hiperglobulinemiile

Hiperalfaglobulinemia se însoțește de obicei de creșterea fibrinogenului, a glicoproteinelor și de accelerarea VSH-ului. Se întîlnește în: sindrom nefrotic (în special alfa 2), glomerulonefrită, boli infecțioase și inflamații acute, cancer,

Scanned with OKEN Scanner

distrucţii tisulare (infarct miocardic, arsuri), diabet, miocardoscleroză, colagenoze.

Hiperbetaglobulinemia are o importanţă redusa şi apare inconstant, în hepatite toxice, ciroze, sindrom nefrotic, cancer, boala Cushing.

Hipergamaglobulinemia se întâlneşte în boli imune şi autoimune.

Hipergamaglobulinemia se întîlneşte frecvent în: maladii de tip imunitar şi autoimunitar, colagenoze (poliartrită reumatoidă, lupus, sclerodermie), leziuni hepatice (hepatită, ciroză, stază), obstrucţii ale căilor biliare, nefrite, nefroze, inflamaţii, boli infecţioase cronice, leucemii, mielom multiplu.

Hiperfibrinogenemiile se întâlnesc în infarct miocardic, boli inflamatorii, tumori maligne.

Hiperfibrinogenemiile se întîlnesc într-o serie de boli cardiace (infarct miocardic, coronaropatii).

Frecvent se produce creşterea mai multor fracţii globulinice: hiperalfa- şi hipergamaglobulinemii-în majoritatea bolilor inflamatorii şi în tumori maligne; hiperbeta şi hipergamaglobulinemii în cirozele hepatice; hiperalfa-, beta- şi gamaglobulinemii în colagenoze şi alte boli reumatismale, tuberculoză, amiloidoză.

Hipoglobulinemiile

Privesc în special gamaglobulinele şi apar secundar radioterapiei, unor infecţii cronice prelungite, la denutriţi, în arsurile grave.

Hipofibrinogenemiile se produc în cazul insuficienţei sintezei hepatice (hepatite, ciroze, intoxicaţii), în cancer al tubului digestiv, în bolile carenţiale şi în coagularea intravasculară diseminată.

Modificări calitative

Paraproteinele reprezintă expresia unei hiperproducţii monoclonale de proteine caracterizate electroforetic printr-un pic înalt dar extrem de subţire, care scoate în evidenţă originea monoclonală a proteinei. Se întîlnesc în diferite forme de mielom, în macroglobulinemia Waldenstrom, etc.

Paraproteinele reprezintă expresia unei hiperproducţii monoclonale de proteine (mielom multiplu, macroglobulinemia Waldenstrom).

Proteinele Bence Jones sunt alcătuite din lanţuri uşoare (greutate moleculară pînă la 37.000 Da) produse în unele forme de mielom. Se produce o proteinurie particulară, în sensul că urina încălzită între 55-65 de grade Celsius prezintă o floculare reversibilă. Uneori, aceste globuline se întîlnesc şi în leucemiile limfocitare şi în limfosarcoame.

Macroglobulinele. Au fost izolate de Waldenstrom în 1944, prin ultracentrifugare din serul unor bolnavi. Este vorba de globuline cu o greutate moleculară care depăşeşte un milion de Da, cu o constantă de sedimentare de 17 şi 20 S. Există 2 astfel de macroglobuline, alfa 2 macroglobulina şi gama macroglobulina sau Ig M. Această imunoglobulină M este întîlnită în macroglobulinemia Waldenstrom. Aceasta este o

Scanned with OKEN Scanner

maladie de tip tumoral a sistemului limfatic caracterizată prin hiperproducţie monoclonală. Se mai întîlneşte în unele reacţii mezenchimale (boli de colagen, neoplazii, ciroză) sau în unele forme de amiloidoză.

TULBURĂRILE METABOLISMULUI ACIZILOR AMINAŢI

Aminoacizii absorbiţi, trecuţi în circulaţia generală, servesc în cea mai mare parte la sinteza proteinelor, iar o mică parte se elimină pe cale renală.

Aminoacizii absorbiţi, trecuţi în circulaţia generală, servesc în cea mai mare parte la sinteza proteinelor, iar o mică parte se elimină pe cale renală. Majoritatea aminoacizilor neutilizaţi în procesul de sinteză sunt supuşi unui proces de dezaminare sub influenţa dehidrogenazelor bacteriene din colon; din acest proces rezultă alfacetoacizi şi amoniac.

Amoniacul produs este imediat neutralizat la nivelul ficatului sau eliminat în special pe cale renală. Spre aceste organe amoniacul este transportat legat de acidul glutamic, rezultînd glutamina, o substanţă mai puţin toxică. La nivel hepatic, sub influenţa unei glutaminaze, glutamina este scindată în acid glutamic (folosit din nou pentru transport) şi amoniac, care este în cea mai mare parte transformat în uree. La nivel renal se desfăşoară un proces asemănător, amoniacul rezultat fiind eliminat (fig. 1).

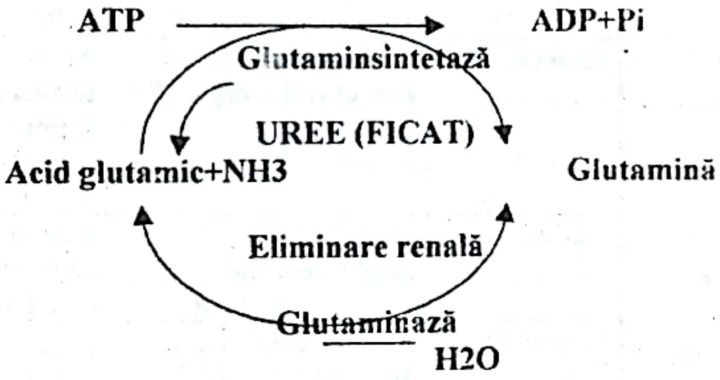


Fig. 1. Metabolismul glutaminei şi al acidului glutamic

Transaminarea hepatică a aminoacizilor sub influenţa transaminazelor conduce la apariţia aminoacizi glucoformatori sau cetoformatori.

Transaminarea hepatică a aminoacizilor sub influenţa transaminazelor (ALAT şi ASAT) conduce la apariţia unor produşi dintre care unii, prin intermediul acidului piruvic, acidului oxalo-acetic şi a acidului alfacetoglutaric, duc la sinteza de glucide (aminoacizi glucoformatori), iar alţii, prin intermediul ciclului tricarboxilic, ajung să formeze lipide (aminoacizi cetoformatori) (tabel IV).

Metabolismul aminoacizilor se află sub un control supracelular neuroendocrin, şi celular enzimatic, în strînsă interrelaţie cu metabolismul general al organismului.

Hormonii care stimulează sinteza de proteine, sunt numiţi anabolizanţi (somatotropul şi somatomedinele, hormonii

Scanned with OKEN Scanner

sexuali, insulina), iar cei care stimulează degradarea proteinelor, sunt numiți catabolizanți (ACTH, glicocorticoizi).

Tabel IV. Aminoacizi glico- și cetoformatori

Aminoacizi care pot fi transformați în glicogen (glicoformatori)	alanină, arginină, acid aspartic, cisteină, acid glutamic, glicocol, histidinină, hidroxiprolină, metionină, prolină, serină, treonină, valină
Aminoacizi care pot fi transformați în lipide (cetoformatori)	leucină
Aminoacizi care pot fi transformați atît în grăsimi cît și în glicogen	izoleucină, lizină, fenilalanină, tirozină, triptofan

Patologia aminoacizilor a fost clarificată ca urmare a studiilor cu izotopi radioactivi, putînd fi astfel identificate unele entități clinice (tabel V).

Tabel V. Funcțiile biologice ale aminoacizilor și manifestările deficitului lor

Aminoacid	Funcția fiziologică	Manifestările de deficit corespondente
Leucina	Menținerea funcției ficatului și a organelor endocrine	Atrofie hepatică, testiculară, timică, suprarenaliană Hipertrofie hipofizară Keratită
Valina	Menținerea randamentului sistemului nervos	Hiperestezie, ataxie, spasme, tulburări ale coordonării musculare
Izoleucina Treonina	Acțiune catalitică asupra utilizării aminoacizilor alimentari	Eliminarea întregului azot exogen Prăbușire ponderală Exitus
Metionina	Acțiune hepatoprotectoare Stimularea creșterii Inhibarea sintezei de produși toxici de catabolism proteic Hematopoeză Donator de grupări metil	Degenerescență grasă hepatică: ciroză hepatică Scăderea rezistenței la acumularea de toxine Anemie Keratită Leziuni renale Atrofie musculară
Fenil-alanina și/sau tirozina	Sinteza tiroxinei și adrenalinei Sinteza pigmenților Eritropoieză	Tulburări ale funcției tiroidiene și adrenale Anomalii pigmentare Anemie

Scanned with OKEN Scanner

Lizina	Menținerea creșterii în înălțime și osteogenezei Stimularea mitozelor Menținerea funcției reproductive la femei	Inhibiția osificării epifizare, nanism Tulburări ale ciclului menstrual, lactației Tulburări ale percepției senzoriale
Triptofan	Sinteza vitaminei PP și a NAD Menținerea fecundității Formarea pigmentului ocular	Boala Hartnup Sterilitate Keratită, cataractă Alopecie Defecte ale smaltului dentar Pelagră, anemie
Cistina, cisteina	Acțiune hepatoprotectoare Stimularea sintezei proteice Acțiune detoxifiantă Catabolismul glutationului și al insulinei	Necroză și atrofie hepatică Leziuni cutanate Predispoziție la edem și infecții
Arginina (ornitina)	Favorizarea creșterii Sinteza acidului uric	
Histidina	Favorizarea sintezei de hemoglobină și acizi nucleici	Anemie

Hiperaminoacidemii prin: a. aport exogen crescut; b. distrucții proteice mari; c. eliminări renale scăzute; d. incapacitatea ficatului de a sintetiza proteine.

Hipoaminoacidemii sunt consecința: a. pierderilor renale (sindrom nefrotic); b. efectului anabolic crescut al STH și hormonilor estrogeni.

Aminoacidemiile se pot clasifica din punct de vedere cantitativ în:

<u>Hiperaminoacidemii</u> prin: a. aport exogen crescut; b. distrucții proteice mari; c. eliminări renale scăzute; d. incapacitatea ficatului de a sintetiza proteine

<u>Hipoaminoacidemii</u>, care sunt consecința: a. pierderilor renale (sindrom nefrotic); b. efectului anabolic crescut al STH și hormonilor estrogeni.

AMINOACIDURIILE PATOLOGICE

Prezența unei cantități crescute de aminoacizi în urină poate apare prin următoarele mecanisme:

- **Filtrarea glomerulară exagerată, datorită unei concentrații plasmatice crescute de aminoacizi care trebuiesc filtrați (forma prerenală) sau filtrarea unor cantități care depășesc capacitatea de reabsorbție tubulară (formă prin saturație);**
- **Insuficiența reabsorbției tubulare (formă renală), prin tulburarea transportului activ, sau prin tulburarea competitivă a transportului a doi sau mai mulți aminoacizi care utilizează aceeași cale de transport (formă competitivă de transport).**

Scanned with OKEN Scanner

Clasificare etiopatogenică

Aminoacidurii de cauză renală, datorate diminuării reabsorbției tubulare. Acestea cuprind sindroame tubulare renale în care concentrația plasmatică de aminoacizi este normală sau scăzută. Ele pot fi împărțite în: a. *aminoacidurii primare*, prin defect ereditar de reabsorbție tubulară, ca de exemplu cistinuria; b. *aminoacidurii secundare*, datorate: 1.intoxicațiilor cu plumb, mercur, cadmiu, nitrobenzen, tetracicline, salicilați; 2. carențelor vitaminice (avitaminoza D); 3. leziunilor renale cîștigate (necroză tubulară acută, sindrom nefrotic).

a. Aminoacidurii ereditare

De fapt, metabolismul tuturor aminoacizilor poate fi obiectul unor alterări ereditare. Sunt cazuri rare, izolate, denumite generic *aminoacidurii ereditare*; menționăm situațiile clinice mai cunoscute:

Cistinuria este consecința unei tulburări ereditare a transportului tubular proximal al cistinei. Eliminarea urinară masivă de cistină conduce la formare de calculi și insuficiență renală.

Cistinuria. Este consecința unei tulburări ereditare a transportului tubular proximal a cistinei dar care uneori interesează și lizina, ornitina sau arginina; o modificare asemănătoare de transport poate fi întîlnită la nivelul mucoasei intestinale. Anomaliile rezultate includ acumularea aminoacizilor în intestin prin inhibarea absorbției, ceea ce determină, consecutiv decarboxilării produsă de flora intestinală, formarea de *cadaverină* și *putrescină*. Are de asemenea loc o eliminare urinară masivă de cistină (uneori sunt eliminate exagerat și lizina și arginina), cu tendință la constituirea de calculi urinari și posibilă evoluție spre insuficiența renală. Formarea de calculi poate fi prevenită prin consumul unor cantități mari de lichide sau prin tratamentul cu penicilamină, care favorizează solubilizarea cistinei.

Cistinoza se carcterizează prin depunerea în țesuturi, ca urmare a unui defect în metabolizarea cistinei.

Cistinoza. Se caracterizează prin depunerea în țesuturi și mai ales în ficat, splină și rinichi a numeroase conglomerate de cristale de cistină. Deși nu se formează calculi apare totuși insuficiența renală. Boala este transmisă ereditar recesiv și se datorește probabil unui defect în metabolizarea (dezaminarea) cistinei. Eliminarea renală crescută a celorlalți aminoacizi este probabil datorată leziunilor renale produse prin acumularea cistinei în țesutul renal. Chiar din primii ani de viață, la copii, apar anorexie, vomismente, poliurie și polidipsie, urmate de încetinirea creșterii, de hipofosfatemie și de rahitism. Pe lîngă eliminarea diverșilor aminoacizi se remarcă și o ușoară glicozurie. Cu timpul, apare nefrita interstițială, care determină insuficiență renală, cu instalarea ulterioară a uremiei. Dezvoltarea psihică este în limite normale.

Scanned with OKEN Scanner

Sindromul Fanconi-Toni-Debre se manifestă printr-o aminoacidurie semnificativă, generalizată, glucozurie şi hiperfosfaturie.

Sindromul Fanconi-Toni-Debre. Se manifestă din primii ani de viaţă printr-o aminoacidurie semnificativă, generalizată, glucozurie şi hiperfosfaturie.

Boala Hartnup se caracterizează prin eliminarea renală exagerată de aminoacizi monoaminomonocarboxilici (leucină, izoleucină, fenilalanină, histidină), dar mai ales de triptofan, ca urmare a unei anomalii de reabsorbţie.

Boala Hartnup. Se caracterizează prin eliminarea renală exagerată de aminoacizi monoaminomonocarboxilici (asparagină, serină, alanină, citrulină, glutamină, leucină, izoleucină, fenilalanină, histidină), dar mai ales de triptofan. Boala este datorată unei anomalii de reabsorbţie care afectează concomitent tubul renal şi mucoasa intestinală. Deoarece triptofanul în cursul metabolismului său dă naştere la NAD şi nicotinamidă (vitamina PP), boala se manifestă la nivelul pielii expuse razelor solare, prin leziuni cutanate pelagroide; apar de asemenea alterări nervoase severe, nistagmus, tulburări psihice. Fenomenele menţionate se ameliorează după administrarea de vitamina PP. Lipsa de absorbţie a triptofanului (aminoacid esenţial) nu conduce la forme de carenţă proteică, deoarece probabil pot fi absorbite lanţuri peptidice intacte care conţin şi triptofan. Prezenţa în intestin a triptofanului favorizează apariţia, sub influenţa florei bacteriene, a unor cantităţi mari de indoli, care sunt absorbiţi şi apoi eliminaţi urinar sub formă sulfoconjugată de *indican*.

B. Aminoacidurii secundare

Aminoaciduriile secundare se datorează afectării funcţiei secundare a funcţiei renale sau creşterii aminoacizilor.

Sunt produse prin afectarea funcţiei renale secundar altor boli: boli hepatice (ciroză, necroză hepatică acută, etc.), eclampsie, boli consumptive, leziunile tisulare (*crush syndrome*); ele apar de asemenea după perfuzia de hidrolizat de proteine. Pot fi consecinţa unor *erori înnăscute de metabolism,* defecte enzimatice în care unul sau mai mulţi aminoacizi sunt incomplet degradaţi, astfel încît nivelul lor sanguin sau a unora dintre metaboliţi creşte, iar excreţia urinară este în exces.

ERORI ÎNNĂSCUTE ALE METABOLISMULUI AMINOACIZILOR

Tulburările metabolismului fenilalaninei sunt reprezentate de: fenilcetonuria, tirozinoza, alcaptonuria, hipotiroidismul şi albinismul.

Fenilalanina este un aminoacid esenţial provenit din proteinele alimentare. Tirozina se obţine, de asemenea, din dietă, dar se poate forma şi din fenilalanină sub acţiunea fenilalanin-hidroxilazei.

Tirozina este punctul de plecare pentru sinteza melaninei, epinefrinei şi hormonilor tiroidieni. Degradarea tirozinei se realizează prin conversia acesteia în acid homogentizinic şi ulterior formarea produşilor finali H_2O şi CO_2. Fenilalanina care nu a fost transformată în tirozină este convertită în acid fenilpiruvic; acesta, la rîndul său, va produce creşterea fenilcetonelor, care vor fi excretate în urină.

Scanned with OKEN Scanner

Deficienţele enzimatice care întrerup aceste căi metabolice produc sindroame distincte, cum ar fi: fenilcetonuria, tirozinoza, alcaptonuria, hipotiroidismul şi albinismul (fig. 2).

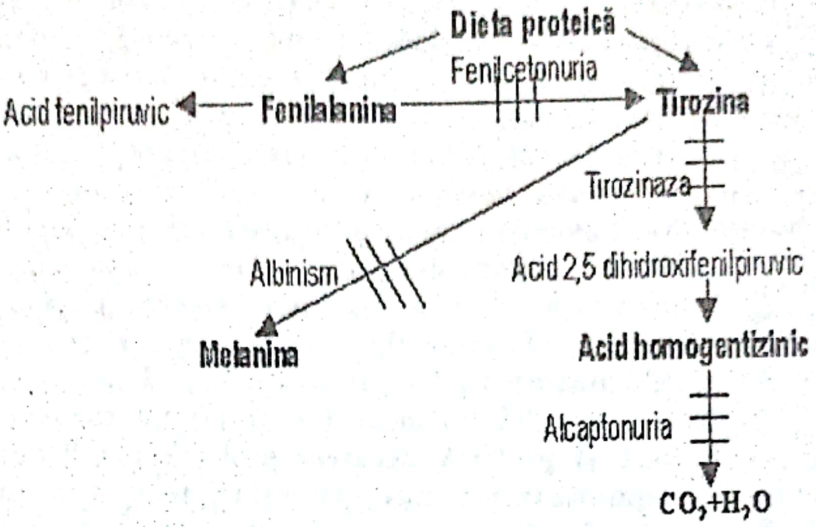


Fig. 2. Tulburările metabolismului fenilalaninei şi tirozinei (după E. Rubin, J.L. Farber-Pathology, 1988)

Fenilcetonuria se caracterizează printr-un deficit de fenilalaninhidroxilază. Acumularea de fenilalanină determină scăderea sintezei de melanină, scăderea absorbţiei de triptofan şi scăderea cerebrozidelor şi ADNului cerebral.

Fenilcetonuria **(oligofrenia fenil-piruvică) este una dintre cele mai cunoscute enzimopatii (1:10 naşteri în Europa), în care deficitul este la nivelul enzimei fenil-alanil-hidroxilaza sau la nivelul coenzimei (lipsa acidului folic) - deficit de dihidropteridinreductază.**

Transmiterea este autosomal recesivă şi apare cu o frecvenţă de 1/10000 de nou-născuţi.

Acumularea de fenilalanină are trei efecte:

- **inhibă tirozinaza, blocînd sinteza melaninei şi explicînd astfel hipopigmentarea părului şi tegumentelor (albinism);**
- **inhibă absorbţia triptofanului în jejun şi degradarea acestuia în colon, producînd creşterea derivaţilor de triptofan (indolacetic, indol-lactic, indican) în sînge şi mai ales în urină;**
- **alterarea poliribozomilor cerebrali, scăderea cerebrozidelor şi scăderea AND-ului cerebral, cu afectarea severă a sistemului nervos prin blocarea competitivă a transportului altor aminoacizi necesari sintezei de mielină.**
- **Manifestările clinice, mai ales retard mintal, sunt dependente de nivelul de fenilalanină şi se înrăutăţesc la nivele de peste 1,17 mmoli/l (20 mg/dl).**

Albinismul se datorează deficienţei de tirozinază care conduce la o sinteză redusă de melanină.

Albinismul **este o eroare înnăscută de metabolism produsă prin tulburări în sinteza de melanină. Sinteza acesteia începe prin conversia tirozinei în 3,4 dihidroxifenilalanină (DOPA), care**

Scanned with OKEN Scanner

este apoi transformată în melanină. Ambele transformări sunt catalizate de *tirozinază;* ca urmare, o deficienţă a tirozinazei va determina o sinteză redusă de melanină rezultînd boala numită albinism.

Alcaptonuria este cauzată de o deficienţă în oxidaza acidului homogentizinic. Acumularea acidului nedegradat se face sub forma unui pigment negru (alcapton).

Alcaptonuria este cauzată de o deficienţă în oxidaza acidului homogentizinic, care blochează transformarea acidului homogentizinic în produşii finali CO_2 şi H_2O. Acumularea acidului nedegradat în organism se face sub forma unui pigment negru numit alcapton. Acesta se depozitează în ţesutul conjunctiv şi cartilaje (genunuchi), cauzînd şi colorarea specifică a lobului urechii şi sclerei. Alcaptonul format din acidul homogentizinic este excretat în urină care are la emisie o culoare obişnuită dar în contact cu aerul seoxidează şi o colorează în negru sau brun (ocronoza).

Tirozinemia - caracterizată prin creşterea nivelului tirozinei în sînge. Forma cronică se manifestă prin aminoacidurii şi modificări metabolice complexe.

Tirozinemia - caracterizată prin creşterea nivelului tirozinei în sînge peste 3 mg/100 ml reflectă un defect genetic al p-hidroxi-fenil-piruvic-acid-oxidaza (p-HPPA). Boala, numită tirozinemia ereditară, prezintă două forme: acută şi cronică.
Forma acută este întîlnită la două-trei luni după naştere şi se manifestă prin hepatomegalie şi insuficienţă hepatică.
Forma cronică apare la copiii mari şi în adolescenţă şi se manifestă prin tulburări de reabsorbţie renală care conduc la aminoacidurii şi modificări metabolice complexe.
Ambele forme sunt invariabil letale.

Boala urinii cu miros de arţar. se caracterizează prin acumularea în sînge şi creşterea eliminării urinare a unor aminoacizi ramificaţi.

Boala urinii cu miros de arţar. Se caracterizează prin acumularea în sînge şi creşterea eliminării urinare a unor aminoacizi ramificaţi (valină, leucină, izoleucină), odată cu produşii lor de degradare (cetoacizi sau hidroxiacizi), ceea ce conferă urinii mirosul caracteristic (asemănător zahărului caramelizat). Boala este datorată unui blocaj a catabolismului acestor aminoacizi prin carenţă enzimatică (alfacetodecarboxilaza), ereditară (probabil autosomal recesivă). Tulburările apar rapid după naştere, la aproximativ o săptămînă, provocînd leziuni nervoase centrale severe cu apnee, moartea survenind în prima lună de viaţă. Dacă este depistată la timp şi se aplică un tratament adecvat prin administrarea unei diete artificiale permite copiilor o dezvoltare normală.

TULBURĂRI ALE SUBSTANŢELOR AZOTATE NEPROTEICE DIN SÂNGE ŞI URINĂ

Substanţele azotate neproteice includ: ureea, acidul uric, creatina şi creatinina, aminoacizii; în condiţii normale se mai

Scanned with OKEN Scanner

găsesc în sînge circa 10% din alţi compuşi cu importanţă scăzută. Determinarea cantităţii totale sanguine de substanţe azotate neproteice reflectă în general catabolismul proteic sau funcţia renală. Normal, în sînge se află 25-40 mg azot/100 ml, iar din acesta aproximativ 50% îl reprezintă azotul din uree. Cantitatea totală de substanţe azotate neproteice este rar determinată; pentru a urmări modificările plasmatice este suficientă determinarea ureei. Ceilalţi constituienţi ai substanţelor azotate neproteice sunt determinaţi fiecare în parte atunci cînd este necesar.

Tulburările ureei

Ureea se formează aproape în exclusivitate în ficat, rezultînd din catabolismul aminoacizilor. Concentraţia plasmatică a ureei este expresia echilibrului între catabolismul proteic şi excreţia ei urinară; cantităţi mici de uree sunt eliminate prin transpiraţie, fecale şi salivă.

La adultul normal, ureea plasmatică este de 15-45 mg/100 ml (30-65 mmol/l). *Blood urea nitrogen* (BUN), are valori normale de 9-20 mg/100 ml.

La adultul normal, ureea plasmatică este de 15-45 mg/100 ml (30-65 mmol/l). Ureea difuzează liber şi se găseşte în aceeaşi concentraţie în toate lichidele organismului; în sîngele total se găseşte în concentraţie mai mică (5-10%) faţă de plasmă. Literatura anglo-saxonă menţionează adesea termenul de *blood urea nitrogen* (BUN), ale cărei valori normale sunt de 9-20 mg/100 ml.

Creşterea ureei plasmatice. Nivelul plasmatic al ureei creşte cu vîrsta chiar şi în absenţa unei afecţiuni renale detectabile, modificările pot fi atribuite unei alterări funcţionale renale. Concentraţiile sunt de asemenea uşor mai ridicate la bărbaţi. Pe nemîncate, ureea plasmatică are valori mai ridicate atunci cînd dieta a fost mai bogată în proteine.

Azotemia reflectată prin creşterea ureei plasmatice, poate avea următoarele mecanisme:

Creşterea catabo-lismului proteic tisular se produce în febră, tireotoxicoză, comă diabetică, după intervenţii chirurgicale laborioase sau după orice stare stresantă

- Creşterea catabolismului proteic tisular în condiţiile unui bilanţ proteic negativ; se produce în febră, tireotoxicoză, comă diabetică, după intervenţii chirurgicale laborioase sau după orice stare stresantă. Dacă catabolismul proteic este puţin crescut şi dacă funcţiile renale sunt normale, excesul de uree este eliminat, iar creşterea nu va fi semnificativă. Azotemia creşte şi în distrucţiile celulare mari, cum ar fi leucemia, hemoragiile intestinale, cînd proteinele sanguine aflate în intestin sunt supuse digestiei; adesea, acestea se asociază şi cu scăderea volumului sanguin cu afectarea secundară a funcţiilor renale.
- Scăderea excreţiei de uree. Este mecanismul cel mai frecvent şi mai important al azotemiei; poate fi de natură a. prerenală, b. renală şi c. postrenală.

Scanned with OKEN Scanner

a. Scăderea fluxului plasmatic renal în prăbuşirea tensiunii arteriale (în şoc), congestia venoasă (în insuficienţa cardiacă congestivă) sau hipovolemia (depleţia de sodiu sau boala Addison),. Astfel, filtrarea glomerulară a ureei scade şi determină creşterea nivelului ureei sanguine. Cum nu există leziuni renale definitive, refacerea condiţiilor hemodinamice prerenale readuce nivelul ureei plasmatice la normal.

Scăderea excreţiei de uree este mecanismul cel mai frecvent şi mai important al azotemiei; poate fi de natură a. *prerenală*, b. *renală* şi c. *postrenală*.

b. Bolile renale caracterizate prin scăderea filtrării renale glomerulare se asociază cu creşterea ureei plasmatice (glomerulonefrita acută; insuficienţa renală cronică; necroza tubulară acută; sindromul hepato-renal). Nivelul ureei plasmatice este normal în sindromul nefrotic necomplicat.

c. Postrenal. Obstrucţiile pe căile de excreţie urinară (hipertrofia de prostată) determină creşterea ureei plasmatice atît prin intensificarea reabsorbţiei tubulare cît şi prin diminuarea filtrării glomerulare.

Scăderea ureei plasmatice. Se întîlneşte în: 1. sarcina prelungită, datorată creşterii filtrării ureei, devierii azotului către făt sau retenţiei de apă; 2. afecţiuni hepatice: necroza hepatică acută, ureea plasmatică este adesea scăzută prin oprirea metabolizării; în ciroza hepatică se produce scăderea concentraţiei plasmatice a ureei, atît prin diminuarea sintezei, cît şi prin retenţia de apă; 3. creşterea marcată a anabolismului proteic, se poate întîlni în cursul tratamentului cu testosteron (ca în cancerul de sân); nivelul ureei plasmatice poate însă creste dacă terapia cu testosteron provoacă hipercalcemie şi consecutiv tulburări renale; 4. prin diluţie, în cazurile cînd masa sanguină pierdută este înlocuită prin administrarea intravenoasă a diverse soluţii: dextranglucoză sau soluţii saline. Dacă cunoaşterea nivelului plasmatic al ureei este importantă, determinarea urinară este de mică valoare. Totuşi, dacă se cunoaşte aportul azotat, determinarea eliminărilor poate oferi indicaţii preţioase asupra echilibrului azotat. Se poate, de asemenea calcula clearance-ul ureei.

Scăderea ureei plasmatice se întâlneşte în sarcină, creşterea anabolismului proteic, pin diluţie.

B. Tulburările acidului uric

Acidul uric este produsul de degradare oxidativă al adeninei şi guaninei, baze purinice ale acizilor nucleici (fig. 3). Poate fi sintetizat şi direct din precursori simpli ca acid aspartic, glicina şi glutamina, la nivelul ficatului.

Scanned with OKEN Scanner

Normal, acidul uric plasmatic (uricemia) este de 2-7 mg/ 100 ml de sânge la bărbat şi de 1,4-6 mg/100 ml sânge la femei, crescând uşor cu vârsta.

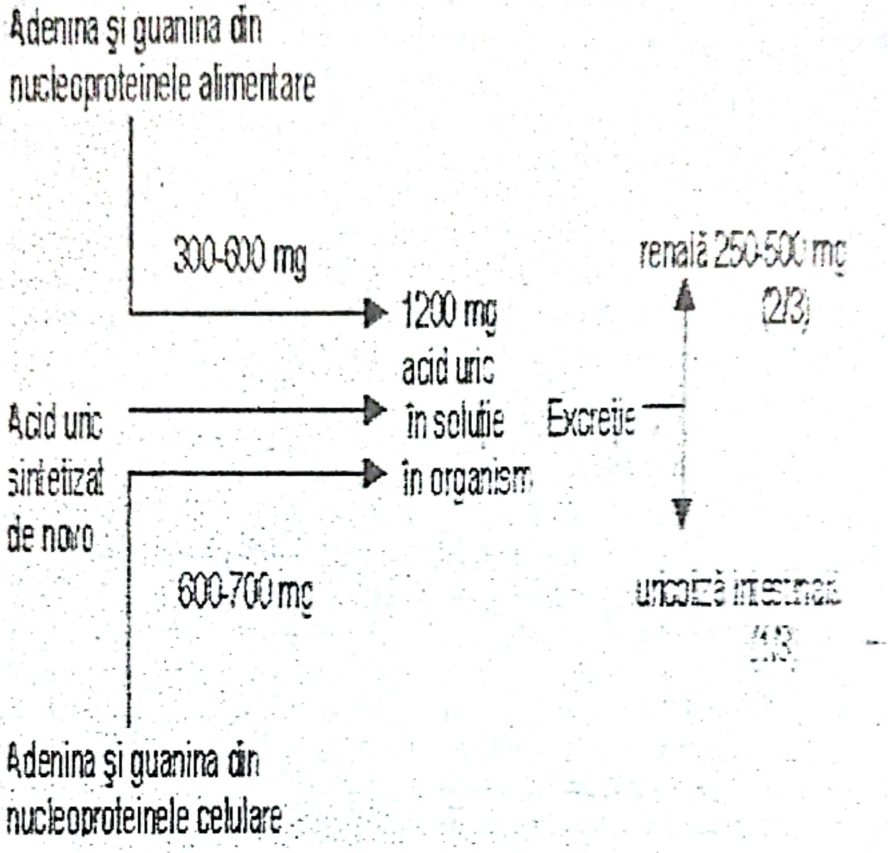


Fig. 3. Sursele de acid uric

Mecanismele tulburărilor cantitative ale uricemiei sunt prezentate în tabelul VI.

Tabel VI. Mecanismele tulburărilor cantitative ale uricemiei

Hiperuricemie	Hipouricemie
I. Esenţială (modificare raport sinteză/eliminare) II. Creşterea turnover-ului acizilor nucleici: - Tulburări mielo-proliferative: leucemie, mielom multiplu, policitemie, metaplazie mieloidă, hiperglobulinmia Waldenstrom, limfosarcom, boală Hodgkin, anemie hemolitică, anemie pernicioasă, sprue, talasemie - Hemolize cronice - Infecţii mononucleare - Sarcoidoză	I. Defect de producere - Deficit de xantin-oxidază: xantinurie, administrare de alopurinol, insuficienţă hepatică severă - Regim dietetic sărac în purine - Deficit de purin-nucleotid fosforilază

Scanned with OKEN Scanner

II. Defecte enzimatice - Creşterea 5-fosforibozil-1-pirofosfat sintetazei (PRPPS) - Intoleranţă la fructoză - Deficit de hipoxantin-guanin-fosforibozil-transferază (HGPRT) - deficit G6P tip I - Deficit GSH reductază	III. Pierderi renale crescute - Selective; izolate - Medicamentos - Sindrom de secreţie inadecvată de ADH - Tubulopatie selectiva - Neoplazii - Sindrom Fanconi - Amiloidoza - Sindrom Sjogren - Intoxicatii cu metale grele - Boala Wilson
IV. Tulburări renale tubulare - Droguri, toxice (fructoza, digitala) - Hiperparatiroidism - Hipertensiune arterială - Idiopatic	
V. Insuficienţă renală acută	
VI. Sindrom Down	
VII. Hipotiroidism	
VIII. Diabet insipid nefrogenic	

Acidul uric provine: 1. din nucleoproteinele din alimentatie, 2. din distrucţia masivă a nucleilor celulelor în leucemie, policitemie, limfoame maligne sau post alimentar prelungit, 3. Prin sinteză de novo la nivelul ficatului.

Acidul uric provine: 1. din nucleoproteinele din alimentatie (carne, ficat, rinichi), 2. din distrucţia masivă a nucleilor celulelor în leucemie, policitemie, limfoame maligne sau post alimentar prelungit, 3. Prin sinteză de novo la nivelul ficatului. De asemenea, acidoza diabetică inhibă probabil prin corpii cetonici eliminarea renală de acid uric şi provoacă hiperuricemie. Efect asemănător exercită diureticele saluretice (furosemidul, tiazidicile) şi aspirina, etc.
Valorile uricemiei pot creşte în două situaţii majore: a. hiperproducţie de acid uric din sursă exogenă, alimentară, sau endogenă (nucleii celulelor) şi b. insuficienţă de eliminare, care poate fi funcţională, prin spasm arterial, sau organică, în cazul unei nefrite sau a sclerozelor renale. Există şi posibilitatea asocierii ambelor mecanisme, situaţie pe care unii autori o numesc *gută secundară*, care în general nu se însoţeşte de crize acute, diferenţiindu-se astfel de guta primară sau esenţială.

Deficitul în *hipoxantin-guanin-fosforibozil-transferaza (HGPRT)*, enzim□ implicat□ în calea de salvare a purinelor, determin□ cre□terea sintezei nucleotidelor purinice

A. Hiperproducţia de acid uric. Se ştie că normal, transformarea hipoxantinei în xantină şi a acesteia în acid uric este catalizată de xantinoxidază, enzimă care se găseşte în ficat şi în mucoasa intestinală. Allopurinolul este utilizat în terapia gutei deoarece prin inhibiţia xantinoxidazei blochează transformarea xantinei în acid uric. Acest mecanism enzimatic nu pare totuşi a fi alterat în gută. Unii pacienţi cu gută prezintă însă o deficienţă familială (10% din cazuri) a hipoxantin-guaninfosforiboziltransferazei (HGPRT), enzimă X-linkată, care este necesară pentru reconversia guaninei în acid guanilic şi a hipoxantinei în acid inozinic.
În metabolismul purinelor sunt implicate două căi (fig. 4):

Scanned with OKEN Scanner

- calea "de novo" - în care purinele sunt sintetizate din precursori nepurinici
- calea de salvare - în care bazele purinice libere provenite din distrugerea acizilor nucleici endogeni sau exogeni sunt recapturate (salvate)

Hipoxantin-guanin-fosforibozil-transferaza (HGPRT) este implicată în calea de salvare. O deficienţă a acestei enzime determină creşterea sintezei nucleotidelor purinice prin calea "de novo" şi astfel creşte producţia de acid uric.

Consecinţa acestei alterări metabolice este hiperproducţia de acid uric. Rezultă deci că hiperuricemia primară este consecinţa unei leziuni metabolice de natură genetică.

Hiperuricemia primară prin enzimopatie este boala (sindromul) Lesch-Nyhan, care apare la copii la aproximativ un an de la naştere. Defectul enzimatic priveşte HGPRT (se manifestă la bărbaţi, femeile fiind purtătoare) şi se traduce prin blocarea metabolică a sintezei bazelor purinice. Rezultă acumulări marcate de hipoxantină şi guanină care se transformă excesiv în acid uric. Manifestările clinice sunt caracterizate prin simptome neurologice (spasticitate, atetoză, crize epileptiforme), retard mintal, malformaţii congenitale, anemie megaloblastică. Semnul cel mai caracteristic este automutilarea, copiii au tendinţa să-şi roadă falangele, buzele şi uneori pot deveni agresivi faţă de anturaj.

Sindromul Lesch-Nyhan, defectul enzimatic în HGPRT, conduce la acumulări marcate de hipoxantină şi guanină care se transformă excesiv în acid uric.

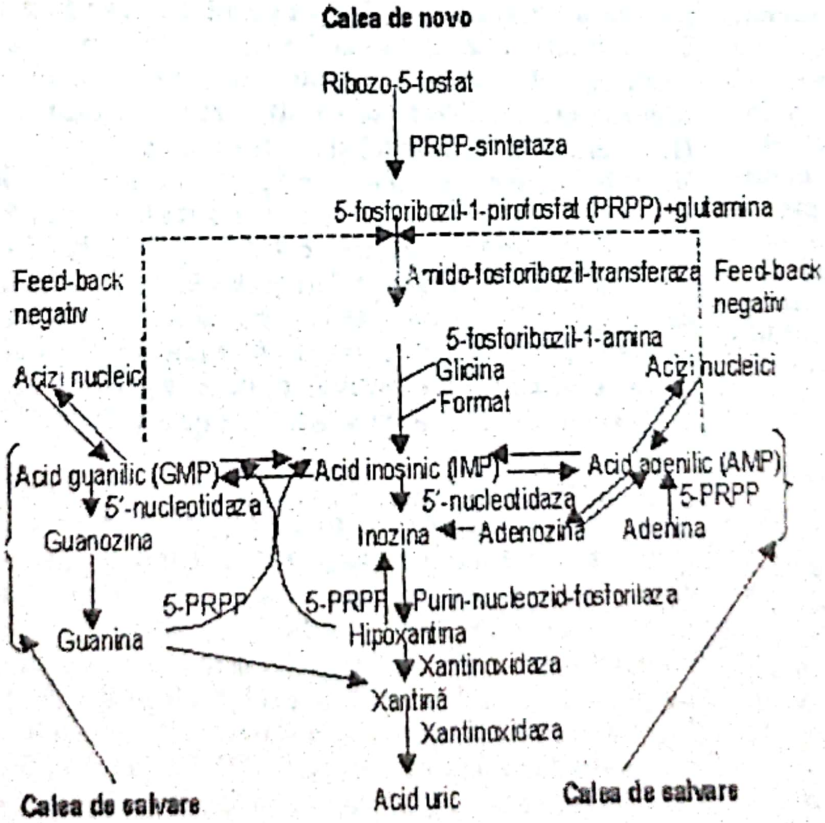


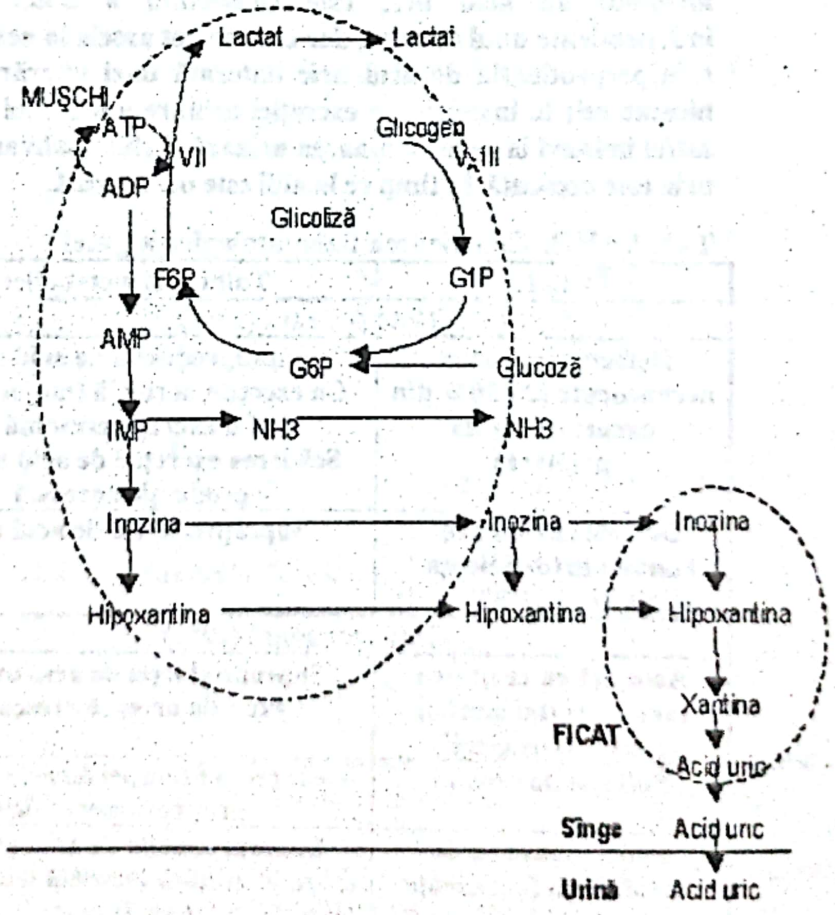
Fig.4. Metabolismul purinelor (după Cotran, Kumar, Robbins-Pathologic Basis of Disease, 5th Edition, 1994)

Scanned with OKEN Scanner

Hiperuricemiile secundare sunt întîlnite în tulburările metabolismului glucidic şi au fost descrise în glicogenoza de tip I, boala von Gierke. Excesul de glucoză-6-fosfat, metabolizat în cantitate mare pe calea şuntului hexozo-monofosfat, favorizează producerea unor cantităţi sporite de pentoze (ribofosfaţi), care pot trece spre formarea de fosforibozil-pirofosfat, implicat în procesul purinogenezei. Hiperuricemia este consecinţa supraproducţiei de novo şi nu a distrucţiei crescute de nucleoproteine.

Prezenţa în glicogenoza de tip I a unei cantităţi sporite de corpi cetonici interferă cu excreţia renală a acidului uric, contribuind şi prin acest mecanism la hiperuricemie. In boala prin stocaj al glicogenului tip III, V şi VII ar putea fi implicată creşterea necesităţii fosforilării. Efectul va fi creşterea distrugerii de baze azotate (purine) (fig. 5).

Blocajul glicogen→G1P→G6P generează necesar crescut pentru fosforilări. Urmarea este creşterea sintezei de acizi nucleici. Blocajul G6P→G1P îndrumă glucidul spre F6P, pe calea pentozelor, generînd substrat pentru acizii nucleici. în ambele situaţii catabolizarea acestora produce hiperuricemie.



În glicogenoza de tip I, *boala von Gierke*, excesul de glucoză-6-fosfat, metabolizat în cantitate mare pe calea şuntului hexozo-monofosfat, favorizează producerea unor cantităţi sporite de pentoze (ribofosfaţi), care pot trece spre formarea de fosforibozil-pirofosfat, implicat în procesul purinogenezei.

Fig. 5. Relaţia între metabolismul purinelor şi cel al glucidelor.

Scanned with OKEN Scanner

În *guta primară*, creşterea nivelului de acid uric este consecinţa a două mecanisme: a. hiperproducţia de acid uric datorată unei alterări genetice a biosintezei; b. insuficienţa excreţiei urinare a acidului uric.

B. Insuficienţa eliminării renale a acidului uric este consecinţa alterării mecanismului de excreţie tubulară, fiind probabil tot de natură ereditară. In circa 3/4 din cazurile de gută, eliminarea renală de acid uric este normală în pofida faptului că pool-ul organismului în acid uric este de peste 10 ori mai mare decît la normali. In parte, acidul uric este eliminat prin intestin unde are loc degradarea sa sub influenţa uricazei florei intestinale. Unii autori sunt de părere că eliminarea renala este normală, pînă se produc leziuni renale, secundare depunerii de urați si uneori chiar formării de calculi.

Guta primară, leziune metabolică de natură genetică, se caracterizează clinic prin crize de artrită acută recidivantă la nivelul articulaţiilor mici. Evoluează cu depuneri de acid uric în ţesuturi, *tofii gutoşi*. Inainte şi în timpul accesului de gută, uricemia creşte uneori pînă la 15 mg/100ml. Intre episoadele acute (guta cronică), uricemia se află spre limita superioară a normalului (5-7mg/100ml) şi se întîlneşte mai frecvent la bărbaţi. Creşterea nivelului de acid uric este consecinţa a două mecanisme independente unul de altul, dar care se pot asocia la acelaşi individ: a. hiperproducţia de acid uric datorată unei alterări genetice a biosintezei; b. insuficienţa excreţiei urinare a acidului uric. Există astfel bolnavi la care eliminarea urinară şi chiar salivară a acidului uric este crescută, în timp ce la alţii este net scăzută.

Tabelul VII. Clasificarea fiziopatologică a gutei

Clinic	Tulburări metabolice
Guta primară (90%)	
Defecte enzimatice necunoscute (85-90% din cazurile de gută primară)	Supraproducţia de acid uric Cu excreţie normală (majoritatea) Cu excreţie crescută Scăderea excreţiei de acid uric cu producţie normală
Defecte enzimatice cunoscute (deficienţa parţială de HGPRT-rară)	Supraproducţia de acid uric
Guta secundară (10%)	
Asociată cu creşterea turnover-ului acizilor nucleici (leucemii)	Supraproducţia de acid uric cu excreţie urinară crescută
Boli renale cronice	Reducerea excreţiei de acid uric cu producţie normală
Erori înnăscute de metabolism (deficienţa totală de HGPRT)	Supraproducţia de acid uric cu excreţie urinară crescută (sindromul Lesch-Nyhan)

Criza acută de artrită gutoasă se caracterizează prin reacţia inflamatorie articulară datorată depunerilor de cristale de urat

Scanned with OKEN Scanner

monosodic. Eliberarea cristalelor în lichidul sinovial declanşează o cascadă de evenimente care duce la criza de artrită acută gutoasă (fig. 6).

Cristalele eliberate sunt chemotactice şi de asemenea activează complementul cu generarea fragmentelor C3a şi C5a; ca urmare, neutrofilele şi macrofagele se acumulează la nivelul membranelor sinoviale. Fagocitarea acestor cristale generează radicali liberi şi leucotriene (mai ales LT B4) cu efect proinflamator. Neutrofilele lizate eliberează enzimele lizozomale cu efect proteolitic.

După endocitarea uraţilor, macrofagele eliberează mediatori proinflamatori, precum: IL 1, IL 6, IL8 şi TNF alfa. Aceste citokine intensifică procesul inflamator local (articular) şi activează celulele sinoviale şi condrocitele care eliberează proteaze (colagenaza) ce determină lezarea ţesuturilor adiacente.

Criza acută de artrită gutoasă se caracterizează prin reacţia inflamatorie articulară datorată depunerilor de cristale de urat monosodic.

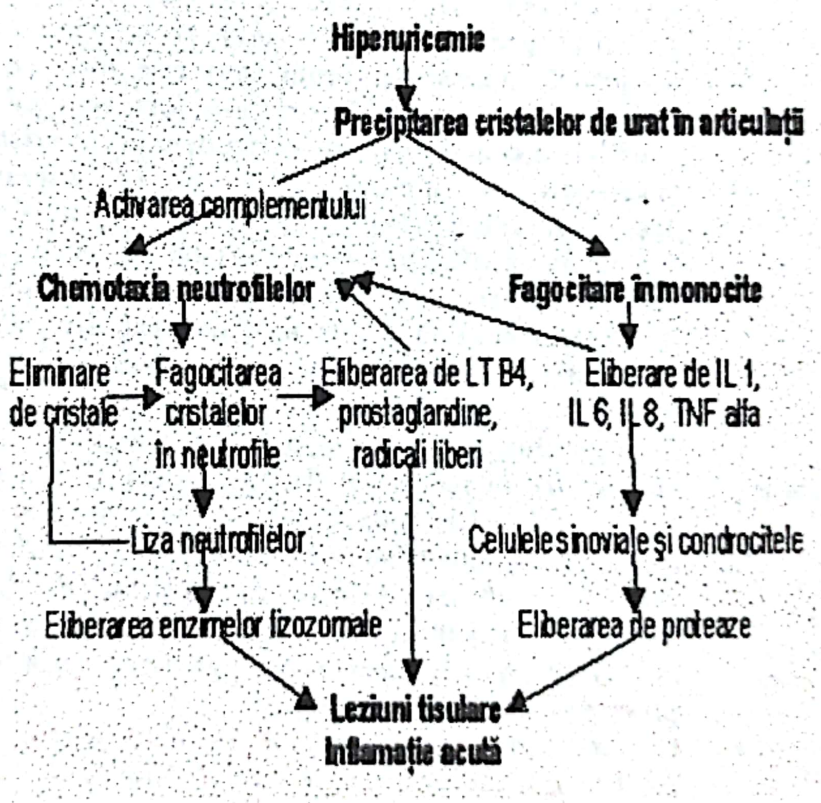


Fig. 6. Patogenia artritei gutoase acute (după Cotran, Kumar, Robbins, Pathologic Basis of Diseases, 5th Edition, 1994)

Criza apare cel mai adesea noaptea printr-o durere violen-tă la nivelul unei articulaţii, mai ales de la extremităţile inferioare.

Toate aceste procese determină apariţia *tofilor gutoşi* la nivelul articulaţiilor metatarsofalangiene.

Atacul acut de gută este declanşat adesea de stări stresante (fizice, psihice, stari febrile, frig, mese bogate în carne, alcool, etc.). Criza apare cel mai adesea noaptea printr-o durere violentă la nivelul unei articulaţii, mai ales de la extremităţile

Scanned with OKEN Scanner

inferioare (articulatiile metatarso-falangiene – de obicei la haluce, purtînd denumirea de podagră). Articulaţia afectată prezintă semnele unei inflamaţii acute: roşeaţă, tumefiere, căldură locală, durere, impotenţă funcţională; se însoţeşte adesea de febră, leucocitoză, VSH crescut. In absenţa tratamentului durata crizei este cuprinsă între 5 zile şi două săptămîni, funcţia articulara restaurîndu-se fără sechele după primele crize; în evoluţia bolii pot apare deformări şi distrucţii articulare, subluxaţii, anchiloze în poziţii vicioase.

Forma cronică se instalează lent; pe lîngă manifestările articulare se observă îngroşarea şi deformare capsulelor şi burselor, a tecilor tendinoase, precum şi depuneri subcutanate de urat de sodiu care alcătuiesc tofii gutoşi; aceştia sunt localizaţi cel mai frecvent la lobul urechii, bursa patelare şi bursa olecraniană.

Complicaţiile gutei sunt numeroase: tulburările digestive, caracteristice crizei acute; tulburările cardio-vasculare – pacientul prezintă hipertensiune şi arterioscleroză precoce: tulburările aparatului renal sunt cele mai frecvente şi mai grave. Hiperuricemia favorizează formarea calculilor renali iterativi cu colici renale repetate; depunerea cristalelor de urat monosodic în parenchimul renal cu alterarea lentă şi progresivă a funcţiei renale, proteinurie şi pusee de pielonefrită conduc la insuficienţă renală cronică în evoluţia căreia apar uremia şi hipertensiunea arterială - *rinichiul gutos*.

In general eliminările urinare de acid uric scad înainte de accesul de gută, dar cresc în timpul crizei.

Creatina, sintetizată de ficat şi rinichi, este captată de muşchi şi intră, astfel, în metabolismul muscular. *Creatinina* este produsul de metabolizare a creatinei

C. Creatina şi creatinina. Creatina este sintetizată din aminoacizi, în special în ficat şi rinichi. Captată din circulaţi sanguină de către muşchi, ea este fosforilată şi intră astfel în metabolismul muscular; de altfel, întreaga cantitate de creatină din organism se găseşte în muşchi. Produsul final al metabolismului muscular al creatinei este creatinina, care este inactivă din punct de vedere metabolic; creatinina difuzează în plasmă şi este excretată urinar.

Creatinuria este prezentă la copii şi la femeile gravide, precum în cazul afecţiunilor musculare – distrofia musculară, boli metabolice, neurologice.

Creatina plasmatică variază în mod normal între 0,2-0,8 mg/100 ml, iar creatinina între 0,7-1,4 mg/100 ml. Creatina conţinută în eritrocite este mult mai mare decît cea din plasmă, astfel încît în sîngele total valoarea creatinei este de 2-8 mg/100 ml. In condiţii normale creatina nu se elimină prin urină decît sub formă de urme (0-50 mg/24 ore) la bărbaţi şi la majoritatea femeilor; pot apare valori fals pozitive datorate artefactelor de tehnică. La femeile la care nivelul plasmatic al creatinei este ridicat, constant peste 0,6 mg/100 ml, creatinuria poate atinge

Scanned with OKEN Scanner

valori de ordinul a 100-200 mg/24 ore. Creatinuria este constant prezentă la copii şi la femeile gravide.

Creatinuria este un examen important pentru pacienţii cu afecţiuni musculare, deşi determinarea creatinkinazei serice este o metodă mai sensibilă pentru detectarea şi urmărirea leziunilor musculare. Atunci cînd se produc leziuni musculare, transformarea creatinei în creatinină este întreruptă şi nivelul plasmatic al creatinei creşte, provocînd creşterea eliminărilor urinare de la o zi la alta. Aceste modificării apar în afecţiuni musculare primare-distrofia musculară, alterări musculare de origine fie metabolică-tireotoxicoza, fie neurologică. Dispariţia creatinuriei semnifică încetarea procesului lezional muscular activ.

Creşterea creatininei, în insuficienţa renală, este folosită pentru aprecierea gradului de afectare renală, mai fidel decât creşterea ureei.

In clinică, studiul metabolismului creatinei şi creatininei se face prin determinări urinare, care reflectă în general compoziţia plasmatică, dacă funcţia renală este normală.

In insuficienţa renală, creatinina nu poate fi excretată urinar, este reţinută în sînge odată cu alţi constituenţi azotaţi, în timp ce eliminarea creatinei este mai puţin afectată. Determinarea creatininei plasmatice, mai curînd decît determinarea ureei, poate fi folosită pentru a aprecia gradul insuficienţei renale, în special în condiţiile în care există o alterare prerenală a metabolismului ureei (ca în dieta proteică redusă); clearence-ul renal al creatininei rămîne proba cea mai importantă. In general, dacă creatinina plasmatică are o valoare mai mică decît 1 mg/100 ml, filtrarea glomerulară este considerată normală.

Excreţia urinară de creatinină la individul normal variază puţin de la o zi la alta. Cantitatea de creatinină urinară excretată este considerată reprezentativă pentru totalitatea masei musculare active. Determinarea creatininei urinare este utilizată drept indicator al corectitudinii recoltărilor repetate de urină pe 24 de ore. La adulţi, eliminarea urinară a creatininei este de aproximativ 15-25 mg/kgcorp (1-2 g/24 de ore); la tineri, excreţia este de circa 10-15 mg/kgcorp.

TESTE

Întrebări tip complement simplu

1. Hipoalbuminemia determină următoarele consecinţe cu o singură EXCEPŢIE:
   A. Scade presiunea coloid-osmotică
   B. Influienţează farmacocinetica unor medicamente
   C. Creşte hidrofilia ţesutului interstiţial
   D. Este asociată cu apariţia edemelor
   E. Este o caracteristică a cirozei hepatice

Scanned with OKEN Scanner

2. Următoarele afirmații cu privire la uree sunt adevărate cu o singură EXCEPȚIE:

A. Este sintetizată numai în ficat, fiind o cale de excreție a amoniacului
B. Este eliminată predominant pe cale renală, numai prin filtrare glomerulară
C. Crește în hemoragiile digestive superioare
D. Este un indicator satisfăcător al funcției renale
E. Este influiențată și de factori extrarenali

3. Următoarele afirmații cu privire la creatinină sunt adevărate cu o EXCEPȚIE:

A. Este un produs de catabolism muscular
B. Este eliminată prin urină aproape exclusiv prin filtrare glomerulară
C. Este fosforilată la nivel muscular
D. Este cel mai bun indicator a funcției de filtrare glomerulară
E. Este crescută în insuficiența renală cronică stadiul uremic

4. Sindromul Fanconi se caracterizează prin următoarele modificări cu EXCEPȚIA:

A. Aminoacidurie generalizată
B. Rahitism rezistent la administarea de vitamină D
C. Hipercalcemia masivă prin inhibarea specifică a reabsorbției calciului la nivelul tubului proximal
D. Diabet renal
E. Hiperfosfaturie

5. Următoarele afirmații despre guta cronică sunt adevărate cu o EXCEPȚIE:

A. Se însoțește de creșterea acidului uric în sânge și alte lichide biologice
B. Tofii gutoși sunt o prezență constantă
C. Se caracterizează prin atacuri repetate de crize acute de inflamație articulară
D. Nefropatia gutoasă se referă numai la precipitarea acidului uric la nivel interstițial
E. HTA este favorizată de depunerea de acid uric la nivelul arterelor mari

6. Disproteinemia din inflamația acută poate avea următorul aspect la examenul electroforetic al serului cu EXCEPȚIA:

A. Creșterea fibrinogenului și a proteinei C reactive
B. Creșterea α_2 globulinelor și scăderea albuminelor
C. Creșterea fibrinogenului și scăderea albuminelor
D. Creșterea fibrinogenului și scăderea transferinei
E. Creșterea albuminei și a fibrinogenului

Scanned with OKEN Scanner

7. Hipoproteinemiile pot avea următoarele consecinţe cu o EXCEPŢIE:
A. Anemie
B. Insuficienţă exocrină pancreatică
C. Edeme
D. Alopecie
E. Koilonichie

8. Proteinele plasmatice au următoarele funcţii cu o EXCEPŢIE:
A. Creşterea organismului
B. Menţinerea constantă a presiunii arteriale
C. Solubilizarea lipidelor
D. Fibrinoliză
E. Metabolismul acidului arahidonic

9. Oligofrenia fenil piruvică se caracterizează prin :
A. Este determinată de o deficienţă congenitală de tirozin-kinază
B. se însoţeşte de creşterea eliminării de melanină prin urină cu hipercromie urinară
C. se însoţeşte de fenilcetonurie
D. oligofrenia este determinată de scăderea neuro-transmiţătorilor din sistemul nervos periferic
E. se însoţeştește de pigmentarea brună a regiunii axilare

<u>Întrebări tip complement grupat</u>
La următoarele întrebări răspundeţi după modelul de mai jos:
Dacă afirmaţiile 1, 2 şi 3 sunt corecte
Dacă afirmaţiile 1 şi 3 sunt corecte
Dacă afirmaţiile 2 şi 4 sunt corecte
Dacă numai afirmaţia 4 este corectă
Dacă toate afirmaţiile sunt corecte sau nici o afirmaţie nu este corectă

10. Următoarele sunt considerate proteine de fază acută negative:
1. Proteina C reactivă
2. Fibrinogenul
3. Ceruloplasmina
4. Transferina
5. Haptoglobina

Scanned with OKEN Scanner

11. Următoarele situaţii clinice se însoţesc de creşterea acidului uric:
1. Cancer tratat cu citostatice
2. Insuficienţa renală acută
3. Ingestie de alcool
4. Efort fizic exagerat
5. Hemoragia digestivă superioară

12. Proteina C reactivă are următoarele funcţii:
1. Rol de opsonină nespecifică
2. Activează complementul pe cale alternă
3. Activează complementul pe cale clasică
4. Creşte sinteza de anticorpi
5. Proliferarea limfocitelor T helper

Întrebări tip asociere simplă

Găsiţi cea mai potrivită corelaţie între tipul de disproteinemie şi boala în care se produce:

13. Paraproteinemie	A. Boli de colagen
14. Hiperfibrinogenemie	B. Mielom multiplu
15. Hipoalbuminemie	C. Hepatita cronică activă
16. Hipergamaglobulinemie	D. Ciroza hepatică
17. Hipofibrinogenemie	E. Sindrom nefrotic

Găsiţi cea mai potrivită corelaţie între tipul de disproteinemie şi boala în care se produce:

18. Deficit de α1-antitripsină	A. Insuficienţa hepatică
19. Hipoalbuminemie	B. Boala Wilson
20. Deficit de protrombină	C. Emfizem pulmonar
21. Hipofibrinogenemie	D. Enteropatie exsudativă
22. Deficit de ceruloplasmină	E. Colestază

Corelaţi următoarele tablouri clinice şi paraclinice cu afecţiunea cea mai potrivită:

23. Poliurie, splenomegalie, eliminare crescută de : glucoză, cistină, prolină, fosfaţi, potasiu, calciu
24. Eliminare urinară crescută de triptofan, leziuni pelagroide
25. Debilitate mintală, depigmentarea irisului şi a retinei, depigmentarea părului şi a pielii, hiperreflexivitate

A. Fenilcetonuria
B. Boala Hartnup
C. Sindrom Fanconi secundar

Scanned with OKEN Scanner

Întrebări tip cauză-efect
La întrebările cu DEOARECE răspundeţi după următorul model:
Dacă ambele afirmaţii sunt adevărate şi între ele există o relaţie cauză-efect
Dacă ambele afirmaţii sunt adevărate, dar între ele nu există relaţie cauză-efect
Dacă prima afirmaţie este adevărată, iar a doua este falsă
Dacă prima afirmaţie este falsă, iar a doua este adevărată
Dacă ambele afirmaţii sunt false

26. Guta primară se datoreşte unui deficit de hipoxantin-guanin-fosforibozil-transferază DEOARECE Alopurinolul inhibă xantinoxidaza.

27. VSH poate fi normal în inflamaţie DEOARECE nu în orice inflamaţie se produce disproteinemie.

28. Albumina este o proteină cu rol caracteristic de carrier DEOARECE este sintetizată la nivel hepatic.

29. Toate proteinele sunt sintetizate la nivel hepatic DEOARECE hepatocitul are enzime care realizează transferul grupărilor amino de pe aminoacizi pe cetoacizi.

30. Sindromul nefrotic se însoţeşte în mod caracteristic de edeme DEOARECE hipoalbuminemia determină scăderea presiunii hidrostatice.

31. Examenul de certitudine pentru diagnosticul de gută este determinarea cristalelor de urat monosodic la nivel sinovial DEOARECE în criza de gută acidul uric depăşeşte nivelul de solubilitate.

32. Mielomul multiplu prezintă o creştere a gamaglobulinelor DEOARECE plasmocitele patologice sintetizează lanţuri uşoare de imunglobuline.

33. Proteinele Bence-Jones se elimină prin urină DEOARECE tubul renal proximal nu are mecanisme specifice de transport activ pentru aceste proteine.

34. Ciroza hepatică se însoţeşte de o stare de disproteinemie DEOARECE sindromul de hiperreactivitate mezenchimală are ca element caracteristic activarea celulelor mononucleare din spaţiile porte.

35. Hiperglobulinemiile determinate de boli infecţioase acute sau cronice sunt de tip reactiv DEOARECE sinteza albuminelor este deficitară.

36. Creşterea nivelului ureei plasmatice se întâlneşte în faza poliurică a insuficienţei renale cronice DEOARECE scăderea glomerulilor renali funcţionali determină scăderea filtrării glomerulare.

Scanned with OKEN Scanner

FIZIOPATOLOGIA METABOLISMULUI GLUCIDIC

I. NOŢIUNI DE FIZIOLOGIE ŞI BIOCHIMIE

Carbohidraţii sau glucidele sunt polihidroxialcooli cu grupări de aldehide sau cetone potenţial active, care pot fi hidrolizate.

Clasificarea carbohidraţilor:

Monozaharide- zaharuri simple numite şi glicoze;

Oligozaharide- glucide cu structura compusă de obicei din două sau trei monozaharide(dizaharide, trizaharide)- maltoza, lactoza;

Polizaharide - rezultate din polimerizarea mai multor monozaharide (amidonul, celuloza).

1. Rolul glucidelor în organism

Deşi glucidele reprezintă numai 0,3% din greutatea corporală au un rol deosebit de important: structural şi energetic.

Glucidele sunt principala sursă energetică a organismului si participă la alcătuirea membranelor celulare, ţesutului conjunctiv şi de susţinere, ţesutului nervos, hormonilor, enzimelor, anticorpilor.

Rolul structural. Glucidele participă la alcătuirea membranelor celulare, a ţesutului conjunctiv şi de susţinere, a ţesutului nervos şi a unor componente cu rol funcţional de bază cum sunt hormonii, enzimele, anticorpii. Unii derivaţi de hexoză, ca acidul glucuronic şi hexozamina, fac parte din grupul mucopolizaharidelor - elemente structurale importante în cartilajul articular şi lichidul sinovial. Dintre pentoze, riboza şi dezoxiriboza joacă un rol capital participînd la formarea acizilor nucleici.

Rol energetic. Carbohidraţii reprezintă principala sursă energetică a organismului acoperind mai mult de jumătate din necesarul său caloric. Glucoza constituie materialul nutritiv de elecţie al celulelor, deoarece:

avînd dimensiuni mici (8,6A) şi fiind lipsită de încărcătură electrică, are difuzibilitate bună în ţesuturi, inclusiv în celulă;

molecula de glucoză conţine o cantitate apreciabilă de oxigen, pe care îl pune la dispoziţie în momentul în care aportul său este insuficient.

Eficienţa energetică a arderii în organism a glucozei este de aproximativ 40%, restul pierzîndu-se sub formă de căldură.

2. Digestia şi absorbţia glucidelor

Alimentele conţin polimeri ai glucozei ca amidonul şi celuloza. Amidonul poate fi prelucrat de organismul uman, în timp ce celuloza nu.

Hidroliza amidonului alimentar este rezultatul acţiunii unor enzime amiiolitice – amilaze - din salivă, suc intestinal, suc pancreatic.

Granulele de amidon conţin două polizaharide, ambele polimeri ai glucozei: amiloza şi amilopectina. Hidroliza amidonului este rezultatul acţiunii unor enzime amilolitice - amilaze- din salivă, suc intestinal, suc pancreatic. Există două tipuri de amilaze: α amilaza care transformă amidonul în dextrine şi β amilaza care transformă amidonul în maltoză.

În cavitatea bucală, amilaza salivară (ptialina) transformă o mică parte a amidonului fiert în dextrine şi maltoză. Amidonul rămas netransformat suferă în continuare acţiunea amilazei pancreatice şi intestinale care degradează amidonul pînă la maltoză. Aceasta sub acţiunea maltazei se descompune în două molecule de glucoză.

Scanned with OKEN Scanner

Zaharoza este descompusă sub acţiunea invertazei într-o moleculă de glucoză şi una de fructoză, iar lactoza este descompusă sub acţiunea lactazei într-o moleculă de glucoză şi una de galactoză.

Ficatul şi, în parte, rinichiul menţin constant nivelul glucozei sanguine, deoarece conţin fosfataza ce permite scindarea G_6P în glucoză liberă.

Glucoza reprezintă principalul produs final al metabolismului carbohidrat. Absorbţia activă este modalitatea cea mai importantă de transport a monozaharidelor din lumenul intestinal în circulaţia portală. Cu excepţia glucozei care circulă în vena portă şi care este, în parte, determinată de absorbţia intestinală a hidraţilor de carbon, glucoza prezentă în sistemul circulator este de origine exclusiv hepatică. Singurele organe care menţin constant nivelul glucozei sanguine sunt ficatul şi în parte rinichiul deoarece conţin fosfataza ce permite scindarea G_6P în glucoză liberă, transportabilă în circulaţie.

Ficatul poate menţine constant nivelul glicemiei, independent de aportul exogen de glucoză, prin: glicogenogeneza, gluconeogeneza.

Cantitatea de glucoză prezentă la nivelul ficatului este mică, astfel încât fără un aport endogen şi exogen continuu glicemia nu ar putea fi menţinută în limite normale. Întrucât aportul exogen este discontinuu, la nivelul ficatului s-a creat o serie de mecanisme care permit organismului o independenţă faţă de aportul exogen.

Acestea sunt:

- glicogenogeneza - glucoza este stocată sub formă de glicogen, care în condiţiile scăderii glucozei sanguine este eliberată permiţînd astfel menţinerea constantă a glicemiei, compensând aportul exogen discontinuu de glucoză;
- gluconeogeneza - sinteza endogenă de glucoză din proteine şi lipide; aceste procese sunt posibile datorită existenţei unei etape metabolice finale comune care pornesc de la acetil- coenzima A (fig.1).

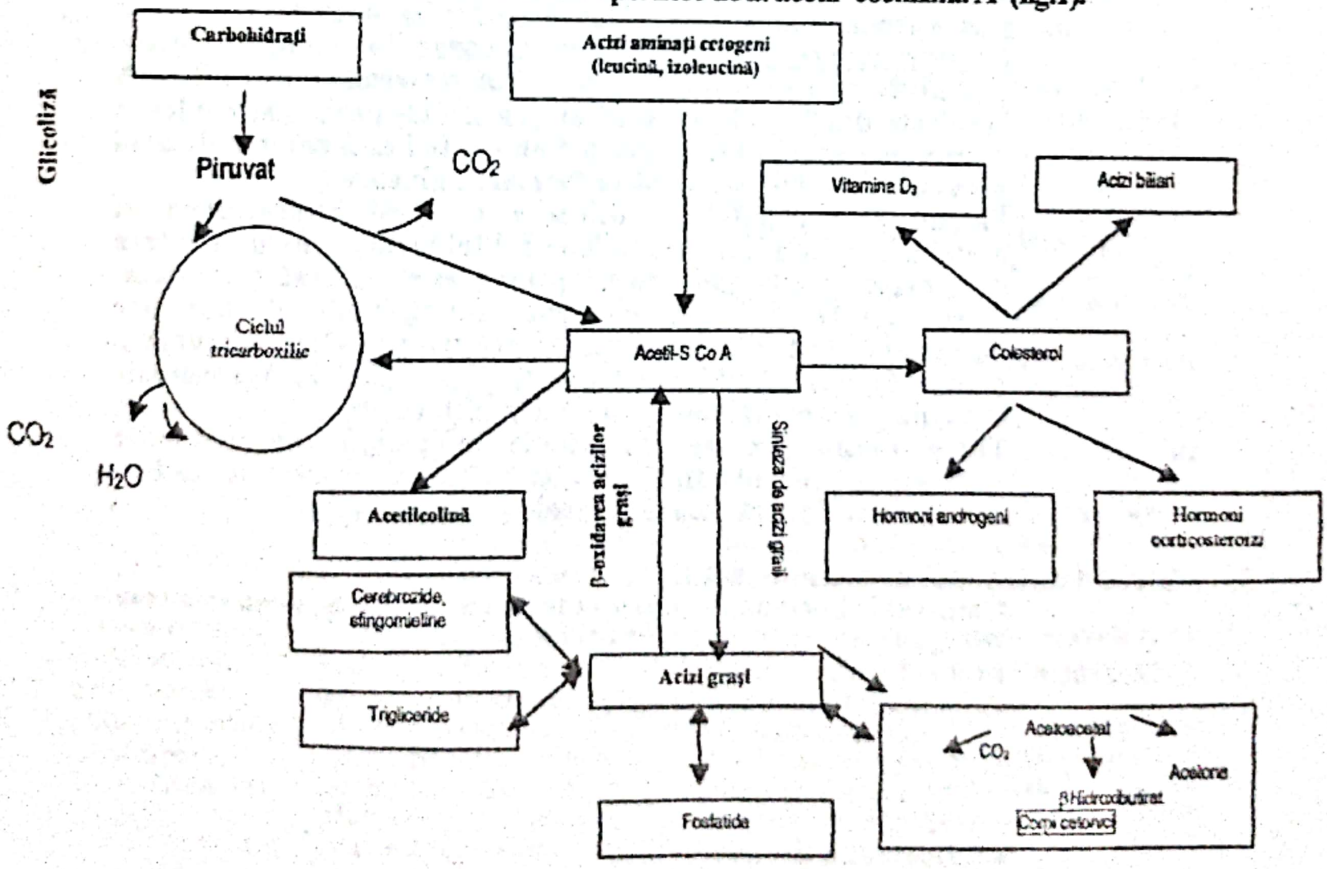


Fig 1. Interelaţiile metabolice ale Acetil Co A

Scanned with OKEN Scanner

Acetil CoA se formează în cursul decarboxilării oxidative a piruvatului, prin transaminarea aminoacizilor glucoformatori, în cursul oxidării acizilor graşi sau chiar din aminoacizii cetogeni. Acetil CoA este la rândul său precursorul acizilor graşi, a colesterolului (deci a hormonilor steroizi) şi numai în ficat a corpilor cetonici. În plus, acetatul activ prin condensare cu oxalacetat este compusul prin care hidraţii de carbon, lipidele şi proteinele intră în ciclul tricarboxilic pentru a fi oxidaţi în CO_2, H_2O şi energie sub forma legăturilor macroergice ATP. O moleculă de oxalacetat este necesară pentru oxidarea completă a unei molecule de acetat activ; deoarece oxalacetatul este mai ales format în cursul metabolismului intermediar al hidraţilor de corbon, iar prin beta oxidarea acizilor graşi se formează mai ales acetil CoA, înţelegem de ce perturbarea metabolismului glucidelor va influenţa negativ metabolismul lipidelor. Astfel în cazul unui catabolism insuficient al glucidelor (post, diabet, glicogenoză), fragmentele de acetat activ nu sunt oxidate în totalitate, se condensează între ele pentru a forma corpi cetonici (acidoza diabetică şi din post) şi colesterol în exces (hipercolesterolemia diabetică).

În cazul unui catabolism insuficient al glucidelor (post, diabet, glicogenoză), fragmentele de acetat activ nu sunt oxidate în totalitate, se condensează între ele pentru a forma corpi cetonici.

<u>Neoglucogeneza din proteine</u>. Glicogenul poate fi format dintr-o serie de aminoacizi (aa), numiţi aminoacizi glucoformatori, cum ar fi: glicocolul, alanina, serina, cisteina, acidul glutamic, etc. Trasformarea proteinelor în glucide sau lipide are loc prin dezaminare. Amoniacul rezultat se combină cu CO_2 formînd ureea. Glucoza, la rîndul ei poate fi ori metabolizată, ori depusă sub formă de glicogen, ori transformată în acizi graşi.

Dezaminarea aa duce la formarea de cetoacizi care apar de asemenea şi în procesul de degradare oxidativă a hidraţilor de carbon.

<u>Neoglicogeneza din lipide</u>. Sinteza glicogenului din lipide are loc numai după o degradare completă a moleculei de acetil CoA rezultată din β oxidarea acizilor graşi. CO_2 produs se cuplează cu compuşi cu doi atomi de carbon ducînd la formarea de acid piruvic, care apoi participă la formarea glucozei.

Ficatul este capabil să utilizeze compuşi intermediari ai metabolismului glucidic, mai ales acidul lactic, pentru resinteza de glucoză şi glicogen. Acest proces este realizat prin ciclul Cori, care începe la nivelul muşchiului, unde glucoza este degradată până la acid lactic. Acesta trece în sânge şi ajunge a ficat unde este folosit pentru resinteza glicogenului. Aproximativ 20% din glucoza organismului intră în ciclul Cori.

Toate aceste procese, contribuie la menţinerea în limite normale a concentraţiei glucozei în sînge, procese în cadrul cărora ficatul joacă un rol central.

3. Controlul hormonal al metabolismului glucozei

Controlul hormonal presupune intervenţia a două sisteme antagoniste: hiperglicemiant şi hipoglicemiant.

Mecanisme hiperglicemiante

Principalii hormoni hiperglicemianţi sunt:

- Catecolaminele;
- Glucagonul;
- ACTH şi cortizolul;
- STH;
- Hormonii tiroidieni.

Scanned with OKEN Scanner

La nivelul ficatului, catecolaminele duc la eliberarea de glucoză, la nivel muscular la intensificarea glicolizei, iar la nivel pancreatic la creşterea secreţiei de glucagon şi inhibiţia secreţiei de insulină.

Catecolaminele - adrenalina şi noradrenalina sunt sunt cei mai puternici hormoni de contrareglare a efectelor insulinei.
Medulosuprarenala secretă adrenalină şi noradrenalină într-o proporţie de 4:1.
Efectele metabolice ale catecolaminelor sunt mediate prin stimularea receptorilor α şi β adrenergici. Efectele stimulării receptorilor β adrenergici se realizează prin activarea adenilciclazei, cu creşterea AMPc prin care este activată proteinkinaza C AMPc dependentă.
La nivelul ficatului, aceste procese duc la eliberarea de glucoză.
La nivel muscular, glucozo-6–fosfatul (G_6-P) nu poate fi eliberat în circulaţie deoarece în muşchi lipseşte G_6 fosfataza. El este utilizat local pe calea glicolizei şi rezultă lactat. Stimularea receptorilor β adrenergici, la nivelul pancreasului, duce la creşterea secreţiei de glucagon, iar stimularea receptorilor α adrenergici produce inhibiţia secreţiei de insulină.
Catecolaminele au pe lîngă efectul hiperglicemiant şi un efect lipolitic, exercitat atât direct, prin activarea trigliceridlipaze, cât şi indirect prin inhibiţia secreţiei pancreatice de insulină.
De asemenea, catecolaminele scad utilizarea glucozei la nivelul muşchiului şi adipocitului şi stimulează gluconeogeneza prin transformarea lactatului în glucoză.

Glucagonul creşte producţia hepatică de glucoză prin stimularea glicogenolizei şi gluconeogenezei.

Glucagonul - este un hormon polipeptidic secretat de celulele A din insulele Langerhans. Rolul major al glucagonului este de a asigura o concentraţie sanguină a glucozei suficientă cerinţelor ţesutului cerebral.
Glucagonul creşte producţia hepatică de glucoză prin stimularea glicogenolizei şi gluconeogenezei; efectele sunt mediate prin adenilciclază, care creşte nivelul celular al AMPc.
Glucagonul are acest efect numai asupra glicogenului hepatic, cel muscular nefiind influenţat.
Glicogenoliza furnizează 75-80% din producţia hepatică de glucoză după postul nocturn, în timp ce gluconeogeneza realizează creşterea producţiei hepatice de glucoză în timpul postului prelungit şi în DZ dezechilibrat.
Glucagonul are şi un efect lipolitic, prin activarea trigliceridlipazei şi scindarea trigliceridelor în acizilor graşi şi glicerol. Efectul cetogen este rezultatul activării acilcarnitintransferazei şi scăderii nivelului malonilCoA, deviind metabolismul acizilor garşi spre cetogeneză.
Această acţiune metabolică reprezintă o modalitate prin care organismul se poate adapta la postul prelungit utilizînd corpii cetonici ca substrat energetic.

Cortizolul are o acţiune antiinsulinică, mai ales, prin stimularea gluconeogenezei şi stimularea lipolizei cu eliberare de AGL.

ACTH-ul şi cortizol - Cortizolul este secretat de corticosuprarenală sub influenţa ACTH-ului hipofizar.
Cortizolul are o acţiune antiinsulinică printr-o multitudine de efecte asupra ficatului, muşchiului şi ţesutului adipos:
- stimulează gluconeogeneza crescînd astfel producţia de glucoză la nivel hepatic;
- prin inducţie enzimatică creşte activitatea trasaminazelor, cu activarea fosfoenolpiruvat carboxikinazei necesare conversiei oxalacetatului în fosfoenolpiruviat;
- la nivelul ţesutului adipos, stimulează lipoliza, cu eliberare de AGL. Scade utilizarea glucozei în adipocit, diminuind sinteza de glicerofosfat şi împiedecînd reesterificarea AGL. Aceste efecte au ca rezultat o scădere a sensibilităţii ţesuturilor periferice la acţiunea insulinei.

Scanned with OKEN Scanner

Diabetul cortizonic, din boala Cushing, sunt şi o rezultantă a intensificării lipolizei.

Somatotropul - secretat de hipofiza anterioară are asupra metabolismului carbohidraţilor două efecte majore:

- efect insulinotrop;
- efect antiinsulinic.

Efectul anti-insulin al somato-tropului constă în stimularea gluco-neogenezei şi glicogenolizei hepatice, lipolizei şi secreţiei de glucagon

Efectul insulinotrop - se exercită direct asupra celulelor β pancreatice determinînd creşterea conţinutului în insulină al acestora şi creşterea răspunsului secretor insulinic la diverşi stimuli.

Efectul antiinsulinic – constă în stimularea gluconeogenezei si a eliberării hepatice de glucoză; stimulează lipoliza periferică crescînd astfel nivelul AGL şi împiedecînd reesterificarea acestora în celula adipoasă.

Acţionează şi asupra celulelor α pancretice cu stimularea secreţiei de glucagon.

Mecanisme hipoglicemiante

Principalul hormon hipoglicemiant este insulina. Un rol accesoriu îl au hormonii sexuali şi somatostatinul.

Insulina (I) - descoperită în 1921 de Paulescu este un polipeptid cu greutate moleculară de aproape 6000 daltoni, alcătuită din 2 lanţuri: A (21aa) şi B (30aa) legate între ele prin 2 punţi disulfidice.

Sinteza insulinei are loc la nivelul ribozomilor celulelor β pancreatice sub forma unor molecule mai mari denumită proinsulină (86aa) care se clivează apoi în insulină şi peptidul C.

Insulinemia plasmatică, în condiţii bazale este de 10-12 μU/ml.

După un prînz bogat în glucide, secreţia de insulină se face astfel: în primele 5-7 min se înregistrează un răspuns precoce care durează circa 1o min, urmat, apoi, de un răspuns tardiv care durează circa 30 min (fig.2).

Secreţia de insulină se face bifazic: în primele 5-7 min se înregistrează un răspuns precoce care durează circa 1o min, urmat, apoi, de un răspuns tardiv care durează circa 30 min.

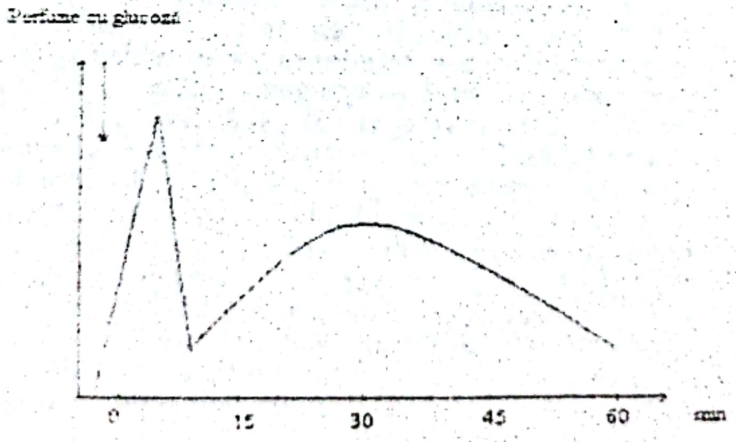


Fig.2. Secreţia bifazică a insulinei: faza precoce apare la 5–7 minute

Faza precoce este consecinţa eliberării insulinei depozitate în granulele din apropierea membranei interne a celulelor β. Faza tardivă, exprimă activarea producţiei suplimentare de insulină, care va fi eliberată treptat în circulaţie, proportional cu

Scanned with OKEN Scanner

creşterea glicemiei. Secreţia insulinică (atât cea bazală cât şi cea stimulată) are caracter pulsator.
Stimulul fiziologic al secreţiei de insulină este glucoza; în afara acesteia secreţia de insulină mai este stimulată de unii aminoacizi (arginină şi leucină), peptide hormonale cu origine în mucoasa gastroduodenală (enteroglucagon, secretina, gastrina), agenţi β adrenergici).

Receptorii insulinici

Gena receptorului pentru insulină este localizată pe cromozomul 19.

Acţiunea insulinei se exercită prin intermediul receptorilor pentru insulină aflaţi pe membrana celulară. Gena receptorului pentru insulină este localizată pe cromozonul 19.
Numărul şi afinitatea R oscilează circadian: dimineaţa şi seara târziu se înregistrează valorile maxime, iar minimul absolut apare la ora 14 (cca 50% din numărul de dimineaţă). În post, valorile scad dimineaţa pentru ca la amiază să atingă numărul iniţial. Fenomenul are consecinţe fiziopatologice extrem de importante. Nivelul I reglează numărul de R: scad când nivelul homonului este crescut şi cresc în situaţia inversă. Fenomenul se întâlneşte în obezitate, şi la cei mai mulţi diabetici vârstinci supraponderali, şi explică de ce ei valorifică mai dificil glucoza, deşi secretă cantităţi suficiente sau chiar crescute de insulină.
Scăderea numărului receptorilor de I mai este determinată de sarcină, corticosteroizi, dietă bogată în grăsimi şi alte substanţe calorigene, de exemplu fructoza etc. Activitatea R din membranele celulare este favorizată de activitatea fizică moderată (cea de performanţă pare să reducă numărul R). Deci reducerea greutăţii corporale şi activitatea fizică fac parte din arsenalul terapeutic al obezităţii şi al diabeticilor vârstnici supraponderali.

Scăderea numărului de receptori pentru insulină se întâlneşte în obezitate, sarcină, hipercortizolism, dietă bogată în grăsimi.

Receptorii pentru insulină sunt reprezentaţi de molecule glicoproteice (fig.3), alcătuite din 2 lanţuri: α şi β. Insulina se leagă de lanţul α extracelular.
Aceasta are ca efect, o activare a lanţului intracelular β, cu funcţie tirozin-kinazică, declanşând autofosforilarea segmentului i.c. al receptorului, care se face cu aportul ATP, în prezenţa Ca şi Mg. După activarea receptorului de către insulină, complexul receptor - insulină se învaginează (prin endocitoză) - proces denumit de "internalizare a receptorului". Urmează apoi degradarea concomitentă a insulinei şi a receptorului, o parte din

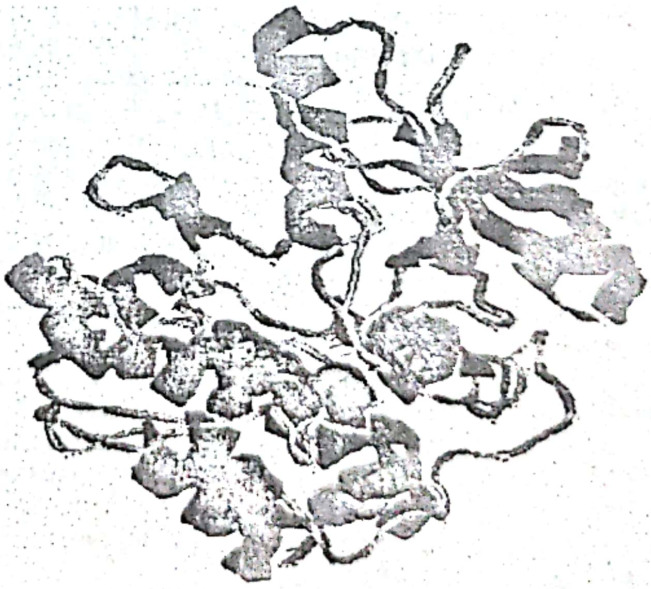


Fig 3. Receptorul pentru insulină

Scanned with OKEN Scanner

componentele rezultate fiind reciclate pentru resinteza receptorului. Legarea receptor-insulină este specifică. O oarecare afinitate pentru receptori o au IGFs (Insulin Growth Factors).

Legarea insulinei de lanțul α și autofosforilarea lanțului β activat de tirozinkinază, explică efectele fiziologice ale insulinei:

Efectele fiziologice ale insulinei sunt: transportul glucozei în celulă prin activarea transportorilor proteici intracelulari (GLUT), crește utilizarea și scade eliberarea glucozei la nivel hepatic, stimulează încorporarea aminoacizilor în proteine, stimulează sinteza de trigliceride în țesutul adipos.

- favorizează transportul glucozei prin membrana celulară, prin activarea transportorilor proteici intracelulari specifici. Pînă în prezent s-au identificat 6 tipuri de transportori de glucoză ($GLUT_1$-$GLUT_6$), a căror sinteză este controlată de genele situate pe cromozomul 17. Dintre acești transportori, un rol foarte important îl are $GLUT_2$, localizat în ficat, celulele β pancreatice tubul proximal renal, membrana bazală a intestinului subțire. Transportorii de la nivelul celulei β pancreatice funcționează ca un senzor de glucoză, modulând secreția de insulină la stimulul fiziologic reprezentat de glucoză;
- crește utilizarea și scade eliberarea G la nivelul ficatul - efect glicogenoformator și anglicogenolitic;
inhibă gluconeogeneza hepatică;
- favorizează pătrunderea G la nivelul celulelor musculare și adipoase facilitînd utilizarea acesteia (glicoliză);
- stimulează încorporarea de aa în proteine, ceea ce explică probabil scăderea K^+ plasmatic prin fixarea acestuia în celule.
- la nivelul țesutului adipos, favorizează pătrunderea G și formarea de α glicerofosfat, ușurînd esterificarea AG și sinteza de trigliceride (TG). Se manifestă astfel efectul lipogenetic și antilipolitic al insulinei prin care diminuă eliberarea de AG din țesutul adipos și scade nivelul AGL în sînge.
- de asemenea, insulina induce sinteza de enzime cu rol în metabolismul G și inhibă enzimele ce intervin în gluconeogeneză, efect evident în special la nivelul ficatului. Stimulează producerea de G_6PDH favorizînd utilizarea G pe calea șuntului hexozomonofosfat și explicînd, astfel, producerea NADPH. Se asigură astfel sinteza de AG care prin reesterificare formează TG.

Cooperarea dintre insulină și receptori se realizează în două modalități: cooperare negativă și down regulation.

Este o explicație a modului în care hiperinsulinemia favorizează apariția obezității (prin stocare de TG în țesutul adipos) și hiperlipemia (prin mobilizarea de TG din ficat sub formă de lipoproteine VLDL).

Numărul de receptori insulinici pe o celulă este variabil, de regulă de ordinul câtorva mii.

Orice diminuare a concentrației în receptori va fi urmată de o scădere a sensibilității tisulare față de insulină. O astfel de scădere a sensibilității se întâlnește în obezitatea cu hiperinsulinemism, în cursul îmbătrînirii, în stările severe de acidoză.

Cooperarea dintre insulină și receptori se realizează în două modalități: cooperare negativă și down regulation.

Cooperarea negativă reprezintă un fenomen de feed back negativ, prin care afinitatea pentru insulină a receptorilor neocupați (sau restanți) scade, pe măsură ce un număr tot mai mare de receptori au fost deja ocupați de insulină.

Scanned with OKEN Scanner

În cadrul cooperării negative, afinitatea pentru insulină a receptorilor neocupaţi scade, pe măsură ce un număr tot mai mare de recep-tori au fost deja ocupaţi de insulină.

Down regulation - este fenomenul care constă în reglarea numărului de receptori în funcţie de nivelul insulinei circulante. Astfel, în stările hipoinsulinemice (cazuri netratate), numărul receptorilor creşte, iar în stările hiperinsulinemice (cum este cazul obezităţii de aport) numărul receptorilor scade, antrenând un cerc vicios, în care tot mai multă insulină este secretată. Bolnavul obez, care începe să menţină dietă hipoglucidică şi să scadă în greutate, îşi diminuă nivelul ripostei hiperinsulinemice şi etalează un număr sporit de receptori cu afinitate insulinică crescută. Numărul receptorilor este influenţat şi de administrarea altor agenţi.

Scăderea numărului de receptori de insulină este determinată de sarcină, corticosteroizi, dietă bogată în grăsimi şi alte substrate calorigene.

Down regulation - este fenomenul care constă în scăderea numărului de receptori în caz de hiperinsulinemie.

Activitatea receptorilor din membranele clulare este favorizatăde activitatea fizică moderată. Deci, reducerea greutăţii corporale şi activitatea fizică fac parte din arsenalul terapeutic al obezităţii şi al diabeticilor vârstnici supraponderali. Insulina este puterrnic hipoglicemiantă prin următoarele mecanisme;

- **favorizează transportul G prin membrana celulară**
- **la nivelul ficatului, stimulează glicogeneza**
- **inhibă glicogenoliza şi gluconeogeneza.**

Insulino-rezistenţa

Rezistenţa la insulină apare cînd ţesuturile nu mai răspund normal la acţiunea acestuia. Defectul poate fi la nivel de prereceptor, de receptor sau de postreceptor.

Ea apare cînd ţesuturile nu mai răspund normal la acţiunea acestuia. Rezistenţa la insulină este un fenomen complex, care nu este specific doar diabetului. Atât în obezitate, cât şi în sarcină, sensibilitatea la insulină scade.

Baza moleculară a rezistenţei la insulină include defecte la nivel de prereceptor, la nivel de receptor, sau postreceptor.

La nivel de *prereceptor:*

- **sinteza de insulină anormală;**
- **degradarea crescută a insulinei;**
- **excesul antagoniştilor hormonali hiperglicemianţi (STH, cortizol, glucagon) sau al anticorpilor antiinsulinici.**

Defecte la nivel de *receptor*:

- **scăderea numărului de receptori;**
- **scăderea sensibilităţii insulinei faţă de receptor;**
- **alterarea unor funcţii ale receptorilor.**

Defecte la nivel de *postreceptor* (anomalia este situată în interiorul celulei):

- **alterarea transportorilor glucozei ;**
- **defecte enzimatice intracelulare implicate în metabolismul intermediar.**

II. PATOGENEZA TULBURĂRILOR METABOLISMULUI GLUCIDIC

Tulburările metabolismului glucidic se datoresc fie unor factori ereditari, fiind condiţionate genetic, fie unor factori de mediu fiind deci dobândite. În raport cu modul de apariţie, se disting tulburări prin: 1) aport scăzut sau absorbţia insuficientă de glucide 2) tulburări în aprovizionare cu glucoză a ţesuturilor 3) tulburări ale metabolismului intracelular al G în cazul unor deficite enzimatice (se produc astfel galactozemii, glicogenoze, etc.).

Scanned with OKEN Scanner

Tulburările metabolismului glucidic sunt produse prin: 1) aport scăzut sau absorbția insuficientă de glucide 2) tulburări în aprovizionarea cu glucoză a țesuturilor 3) tulburări ale metabolismului intracelular al glucozei.

1. Scăderea aportului de glucide are repercursiuni generale și implică rapid celelalte metabolisme, lipidic și proteic. Se caracterizează prin reducerea oxidării G, creșterea activității G-6-P-azei și eliberarea G din ficat în sânge, scăderea rezervelor de glicogen hepatic și muscular, intensificarea catabolismului proteic, lipoliza se accentuează, apare hiperglicemie și tendință spre cetoacidoză, toleranța pentru G scade, testul de toleranță la G (TTG) arată curbe de tip diabetic.

2. Tulburarea aprovizionării celulare cu G se produce prin: a) afectarea pătrunderii G, în celule deși există hiperglicemie, ca în diabetul zaharat, sau b) tulburarea reglării glicemiei, care determină hipoglicemie, fie prin *hiperinsulinism*, eforturi intense, denutriție severă fie prin insuficiențe hormonale (de ACTH, de corticosteroizi, etc), insuficiență hepatică acută, alcoolism acut, deficit enzimatic (glicogenoze). Rezultă că, atât lipsa I (hiperglicemia) cât și excesul de *I* determină tulburări în aportul de G la nivel tisular.

Din punct de vedere clinic tulburările se manifestă sub forma a două sindroame opuse: de hiperglicemie sau de hipoglicemie.

A. PATOGENIA SINDROAMELOR HIPERGLICEMICE

Hiperglicemiile pot fi produse fie prin intensificarea acțiunii factorilor hiperglicemianți, fie prin carența absolută sau relativă a factorilor hipoglicemianți.

Hiperglicemiiile pot apare în două circumstanțe :

- intensificarea factorilor hiperglicemianți - fenomen întâlnit sub forma unor hiperfuncții endocrine (STH, ACTH) sau sub formă de hiperglicemii trecătoare în cursul unor stări de stres (emoții, intervenții chirurgicale, infarct miocardic) care au ca mecanism comun de producere descărcări de catecolamine și de glucocorticoizi.
- carența absolută sau relativă a factorilor hipoglicemianți - fenomen întâlnit frecvent sub forma unei afecțiuni cu o răspândire extensivă în populație - diabetul zaharat (DZ).

DEFINIȚIA DZ

DZ este un sindrom cu o etiologie heterogenă produs printr-un deficit absolut sau relativ de insulină.

DZ este un sindrom cu etiologie heterogenă, care se caracterizează prin:

1. hiperglicemie cronică și alte tulburări metabolice
2. deficitul genetic sau dobândit al acțiunii insulinei prin scăderea secreției de insulină și/sau insulinorezistență
3. creșterea riscului de retinopatie, nefropatie, neuropatie și boală aterosclerotică.

Hiperglicemia cronică este o trăsătură importantă a DZ și una dintre cauzele complicațiilor diabetice. Confirmarea prezenței hiperglicemiei este necesară pentru stabilirea diagnosticului de DZ.

DIAGNOSTICUL DZ

Diagnosticul de DZ este stbilit pe baza glicemiei pe nemâncate mai mare de 126 mg/dl (la cel puțin două determinări).

Pentru diagnosticul DZ următoarele criterii sunt utilizate:

- în prezența simptomelor caracteristice (poliurie, polidipsie, pierdere în greutate etc.), o glicemie ocazională (sânge venos) mai mare de 200 mg/dl (11,1 mmol/l) sau o glicemie pe nemâncate mai mare de 126 mg/dl (7 mmol/l) stabilește diagnosticul de DZ (conform normelor,1999)
- dacă glucoza plasmatică este sub aceste valori sau diabetul este suspectat chiar în absența simptomelor, trebuie realizat

Scanned with OKEN Scanner

un test de toleranță la glucoză (TTGO - administrarea de 75g glucoză pe cale orală). Diagnosticul de DZ este stabilit atunci când glicemia după 2 ore de la administrarea glucozei este mai mare de 200 mg/dl (11,1 mmol/l)

- persoanele acvând o glicemie pe nemâncate între 110 și 125 mg/dl prezintă o hiperglicemie moderată, care pare echivalentă cu scăderea toleranței la glucoză. Valorile normale ale glicemiei sunt sub 110 mg/dl (6,1 mmol/l)
- la pacienții asimptomatici, chiar și atunci când hiperglicemia este confirmată, creșterea glucozei plasmatice trebuie verificată prin cel puțin încă o determinare. Dacă la a doua dozare, diagnosticul nu se confirmă este totuși necesar urmărirea periodică a glicemiei.

Diagnosticul diabetului zaharat (OMS,1997)			
	glicemie à jeun	glicemie ocazională	TTGO 2h
Diabet	>= 126 mg/dl	>= 200 mg/dl + simptomatologie	>= 200 mg/dl
Scăderea toleranței la glucoză	>= 110 < 126	-	>= 140 < 200
Normal	< 110 mg/dl		< 140 mg/dl

CLASIFICAREA DZ (OMS, 1997)

Diabet tip I (diabet insulinodependent - DZID) a. de origine imunologică b. idiopatică	Distrugerea celulelor ß, conducând la o carență absolută în insulină
Diabet tip 2 (diabet noninsulinodependent- DZNID)	Asocierea unei insulinorezistențe și a unui defect de insulinosecreție
Alte tipuri specifice	- defect genetic a funcției celulelor ß - defect genetic al acțiunii insulinei - bolile pancreasului exocrin - endocrinopatie - diabet de origine medicamentoasă sau chimică - infecție - forme neobișnuite de diabete de origine imunologică - alte sindroame genetice
Diabet gestațional	

ETIOPATOGENIA DZID

DZID este rezultatul unei distrucții progresive a celulelor β insulelor Langerhans, printr-o reacție imună.

DZID este rezultatul unei distrucții progresive a celulelor β ale insulelor Langerhans, printr-o reacție imună.
În patogenia DZID, factorii genetici au o pondere de 30 – 40%, reprezentați, în special de predispoziția genetică. Factorii de mediu care participă la patogenia DZID au fost identificați ca fiind virusuri, factori alimentari sau factori toxici.

Predispoziția genetică în DZID

Bazele genetice ale DZID derivă din studiile populaționale, studiile pe gemeni, studii familiale.

Scanned with OKEN Scanner

Peste 90% din pacienţii cu DZID prezintă HLA DR3 sau DR4.

Din *studiile populaţionale* reise asocierea DZID cu anumite tipuri HLA. Mai ales clasa II de molecule HLA DR3 sau HLA DR4 sunt asociate cu DZID. Sistemul HLA se proiectează pe braţul scurt al cromozomului 6, această regiune fiind denumită gena IDDM1 (insulin- dependent diabet mellitus 1). Prezenţa acestor markeri care indică *susceptibilitatea pentru DZ* (DR_3, DR_4), se întîlneşte la peste 90% din pacienţii cu DZ. Dintre aceştia riscul cel mai mare, de aproximativ 14,3 ori, îl au pacienţii heterozigoţi DR_3/DR_4.

Alelele din complexul major de histocompatibilitate ce conferă protecţie pentru DZ sunt DR_2, DQB_1 0602. Acestea par par să aibă dominanţă asupra alelelor de susceptibilitate.

Studiile pe *gemeni identici* au demonstarat o concordanţă de 30 –50% pentru diabet. Faptul că concordanţa nu este de 100% demonstrează importanţa factorilor de mediu.

Studiile familiale au evidenţiat importanţa influ ei regiunii HLA-DR. Dacă un membru al familiei are D D, riscul de dezvoltare a diabetului la un alt membru cu HLA identic este de 90 ori mai mare decât în populaţia generală.

Alte gene de predipoziţie

- **Gena IDDM2:** este localizată pe cromozomul 11, în apropierea genei insulinei. Ea ar putea acţiona în modularea producţiei de insulină.
- **Genele IDDM3, 4, 5, 7:** IDDM3, în regiunea 15Q26, codifică receptorul pentru IGF (insulin-growth factor) fiind prezentă în familiile în care predispoziţia HLA este scăzută. IDDM4 este situată în regiunea 11q13 aproape de gena ce codifică fibroblast growth factor 3, având o legătură semnificativă cu HLA DR3/DR4. IDDM5 se găseşte pe cromozomul 6 în apropierea genei receptorului pentru estrogeni.

Modul în care acţionează diferitele alele HLA cu potenţial diabetogen este legat probabil de o reacţie imună exagerată faţă de unele antigene de natură proteică exo sau endogene.

Factorii de mediu în DZID

Se discută despre implicarea infecţiilor virale, factorilor alimentari şi factorilor toxici în patogenia DZID.

Infecţiile virale

Infecţiile virale implicate în patogenia DZID sunt rubeola, oreionul, coxsackie, citomegalovirus, hepatita.

Infecţiile virale, incluzînd rubeola, oreionul, coxsackie, citomegalovirus, hepatita, sunt suspecte că iniţiază DZID. Virusurile pot produce lezarea celulelor β printr-o varietate de mecanisme:

- infectarea celulelei β cauzând moartea acestora;
- încorporarea proteinelor virale cu inducerea unei reacţii imune îndreptate împoriva acestora;
- prin mimetism molecular între un fragment al antigenului viral şi un ag normal exprimat pe celula β pancreatică;

Scanned with OKEN Scanner

- infecţia virală poate altera direct funcţia celulelor sistemului imun; de exemplu, infecţia cu citomegalovirus are în anumite circumstanţe un efect imunosupresiv. Pe de altă parte, infecţia cu virusul coriomeningitei limfocitare protejează animalele să dezvolte DZ. Se pare că în aceste situaţii, infecţia virală modifică într-un anumit fel răspunsul imun al organismului gazdă.

Factorii alimentari

Incidenţa DZID este invers corelată cu alimentaţia la sân. Laptele de vacă, ca urmare, a fost propus ca un factor etiologic. Anticorpi împotriva albuminelor bovine au fost observaţi la pacienţii recent diagnosticaţi. Aceşti anticorpi prezintă o reacţie încrucişată cu un peptid β pancreatic denumit p69. Acest peptid nu este în mod normal prezent pe suprafaţa celulelor β, dar poate fi în anumite condiţii (ex. infecţii intercurente).
Incidenţa DZID este crescută la băieţii din Islanda cu vârstă sub 15 ani, care au fost născuţi la nouă luni după tradiţionalul consum de carne de oaie afumată. Carnea de oaie afumată este bogată în compuşi nitrozaminici, care sunt toxici pentru celulele β pancreatice.

Factorii toxici

Un sindrom clinic care include cetoacidoza diabetică a fost observat la pacienţii care au ingerat accidental sau deliberat otravă folosită pentru distrugerea rozătoarelor (Vacor) Diabetul care apare după ingestia acestui rodenticid este carcterizat printr-un deficit sever de insulină şi o necroză extensivă a celulelor β.

MECANISMELE DISTRUGERII CELULELOR BETA

Evenimentul declanşant al reacţiei autoimune

Predispoziţia genetică nu este suficientă pentru a explica declanşarea reacţiei imune pentru că concordanţa bolii la gemenii monozigoţi nu depăşeşte 40%, sugerând intervenţia unui factor de mediu.

Declanşarea reacţiei imune se poate explica prin intervenţia factorilor de mediu, care determină tulburări intrinseci sau exotrinseci ale sistemului imunitar.

Diferite studii epidemiologice au arătat o recrudescenţă a diabetului ca urmare a infecţiilor virale (oreion, coxackie, citomegalovirus, rubeolă). Factorii alimentari (proteinele din laptele de vacă, nitriţii) şi toxici (Vacor) ar putea avea un rol important în declanşarea răspunsului imun.
Asocierea factorilor genetici şi de mediu ar putea explica anomaliile intrinseci şi extrinseci ale sistemului imunitar responsabile de reacţia imună.

Scanned with OKEN Scanner

Tulburări intrinseci

- acțiunea asupra selecției pozitive de limfocite T, care devin celule autoreactive contra autoantigenelor
- toleranța limfocitelor T periferice poate fi ruptă printr-o anomalie a reglării imune: citokine, dezechilibre le populației de limfocite T4

Tulburări extrinseci

- prin mimetism molecular, un agent infecțios (coxackie) are epitopi comuni cu autoanitgenele celulelor β
- eliberarea de autoantigene secundar unei infecții

Mecanismele imune ale distrugerii celulelor beta

Există dovezi privind atât alterarea imunității celulare cât și umorale în DZID.

Tulburarea imunității umorale

Mai multe tipuri de anticorpi (Ac) au fost evidențiați la pacienții cu DZID: anticorpi anticelule β, anticorpi aniinsulină. anticorpi antiantigene β celulare.

Anticorpi anticelule β

S-a evidențiat prezența în sânge a anticorpilor (Ac) anticelule β la 70-80% din pacienții cu DZID (și doar la 0,1-3% din populația sănătoasă). Acești Ac dispar și uzual nu mai sunt detectați la un an de la diagnostic. Importanța lor în patogenia DZID este incertă. Au fost evidențiați în DZ experimental indus cu streptozotocină și în cel produs de virusuri. Acești Ac par a fi fenomene secundare, deoarece injectați la animalele de experiență nu produc diabet.

În momentul diagnosticului, au fost depistați anticorpi anticelule β la 70–80 % din pacienții cu DZID.

Anticorpi antiinsulină

Anticorpi îndreptați împotriva insulinei au fost de asemenea evidențiați în DZID la circa 30-60% dintre pacienți, în special la cei mai tineri. Ei par să apară târziu atunci când procesul de distrugere a celulelor β este dejat declanșat.

Anticorpi antiantigene β celulare

Potențialii antigeni care mediază aceste "reacții imune exagerate" au fost intens studiați. Un asemenea Ag a fost identificat în celulele β pancreatice (64Kda). Anticorpii împotriva acestui antigen apar timpuriu în evoluția diabetului zaharat experimental.

Întregul antigen 64 KDa este asociat cu 2 specii de Ac. Una este dirijată împotriva fragmentului 50KDa al Ag și inhibă astfel decarboxilaza acidului glutamic (glutamic acid decarboxylase – GAD). GAD se prezintă sub 2 forme cu greutate moleculară diferită de 65 respectiv 67; Ac apar împotriva regiunii carboxiterminale a GAD65 și apoi împotriva altor antigene. Rolul acestor Ac anti GAD în lezarea celulelor β insulare este în studiu.

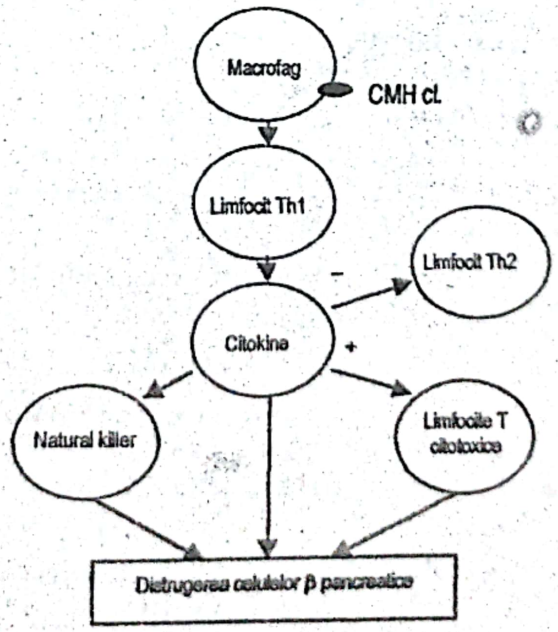
Alți anticorpi depistați la pacienții cu DZID sunt dirijați împotriva antigenelor de suprafață ai celulelor b, contra pro-insulinei, contra receptorului de insulină, contra carboxi-peptidazei H.

Scanned with OKEN Scanner

Tulburările imunității celulare

Limfocitele izolate din serul pacienților cu DZID au produs fenomene de insulită la șoarecii cu deficiență de limfocite T. Aceste fenomene sugerează rolul important al imunității mediate celular în producerea leziunii celulare β pancreatice (fig.4).

Limfocitele T recunosc Ag sub formă de fragmente peptidice pe celulele prezentatoare de Ag (macrofagul, celula dentritică sau limfocitul B). Limfocitele T nu recunosc direct Ag pe celulele beta pancreatice. Recunoașterea Ag presupune ca acesta să fie fie secretat (ex. insulina) sau eliberat printr-o leziune prealabilă a celulelor beta (ex. virus sau toxic). Celulele prezentatoare de Ag prezintă Ag prelucrat împreună cu complexul major de histocompatibilitatea clasa II celulelor T_H1. Legarea limfocitului T $_H1$ de complexul major de histocompatibilitate determină activarea limfocitului. Celula prezentatoare de Ag (macrofagul, celula dentritică sau limfocitul B) prezintă Ag prelucrat împreună cu complexul major de histocompatibilitatea clasa II celulelor T_H1. Legarea limfocitului T $_H1$ de complexul major de histocompatibilitate determină activarea limfocitului. Odată activată celula T_H1 secretă citokine care activează celulele endoteliale, crescând recrutarea leucocitelor în țesuturi, și activează macrofagele care distrug celulele purtătoare de Ag. De asemenea, activează celulele T citotoxice care distrug celulele purtătoare ale complexului major de histocompatibilitate. Secundar sunt activate celulele natural killer care distrug celulele β pancreatice independent de statusul HLA.



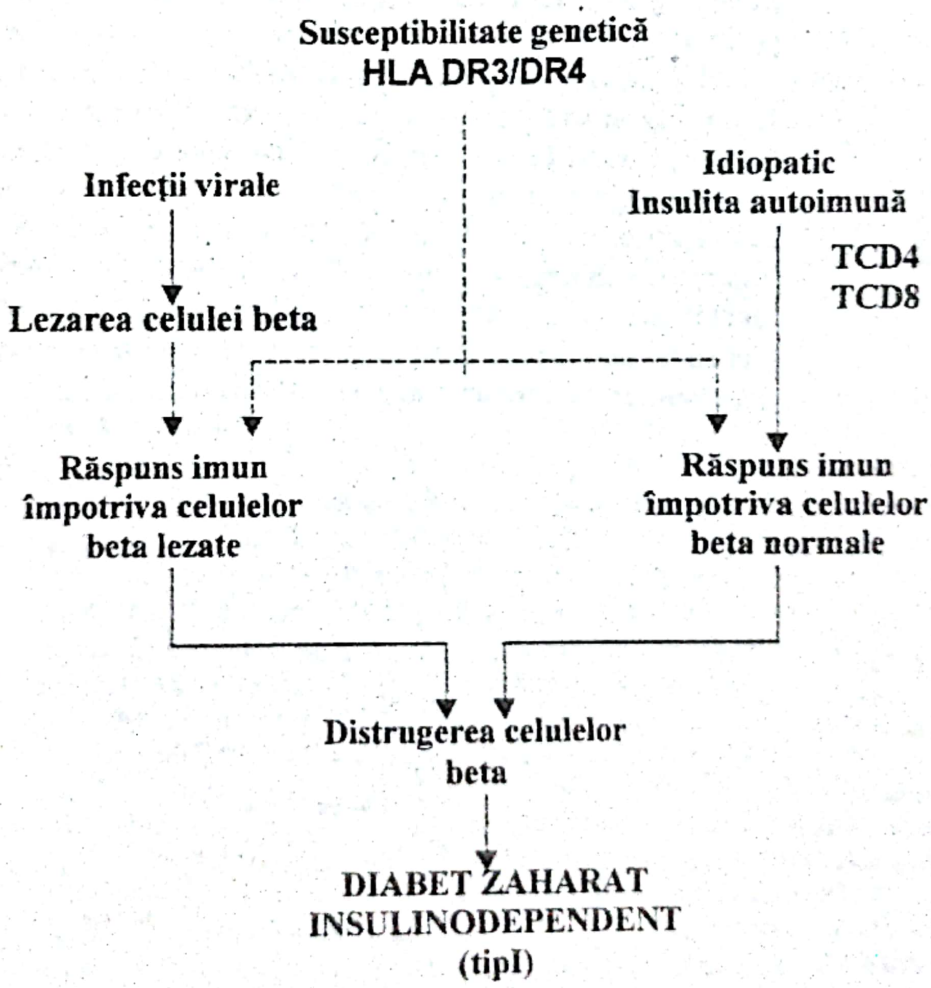
Activarea limfocitelor T_H1 de către celulele prezentatoare de antigen, conduce la secreția de citokine, activarea macrofagelor, activarea limfocitelor T citotoxice și activarea celulelor NK.

Fig. 4. Intervenția mecanismelor imune în DZID

Scanned with OKEN Scanner

Din contra, celula T_H2 stimulează limfocitele B să producă anticorpi. Celulele T_H1 şi T_H2 se inhibă reciproc. Această inhibiţie este mediată de diverse tipuri de citokine.

Tulburările imunităţii mediate celular în DZID par a avea la bază o activare inadecvată a celulelor T_H1. Citokinele astfel eliberate au un efect toxic asupra celulelor β. Anticorpii împotriva acestor citokine pot preveni evoluţia ulterioară a DZ pe modele experimentale cum ar fi acelea produse pe şoareci NOD. Din contra, citokinele eliberate de celulele T_H2 au efect protector. Activarea exagerată a celulelor T_H1 şi scăderea producţiei de citokine a celulelor T_H2, împreună cu activarea macrofagelor, celulelor T citotoxice şi celulelor NK induc lezarea celulelor β pancreatice prin intermediul radicalilor liberi de oxigen, a radicalilor de NO, a celulelor citotoxice şi NK.



Patogenia diabetului zaharat insulinodependent (tip I)

Scanned with OKEN Scanner

Modificările endoteliului vascular pot juca un rol important prin facilitarea trecerii limfocitelor şi macrofagelor la nivelul celulelor β insulare.

Câteva observaţii pledează pentru patogenia autoimună a diabetului:

- infiltraţia limfocitelor, adesea intensă, este observată frecvent în insulele Langerhans, în cazurile cu debut recent. Atât celulele TCD_{4+} cât şi CD_{8+} sunt găsite în astfel de infiltrate.
- mulţi pacienţi cu DZID au Ac anticelule β pancreatice într-un an de la diagnosticare, în timp ce pacienţii relativ asimptomatici dezvoltă Ac în luni sau ani înainte de debutul clinic al diabetului.
- insulita este asociată cu expresia moleculelor de histocompatibilitate de clasa II pe suprafaţa celulelor β, care în mod normal nu posedă aceste molecule pe suprafaţa lor. Această expresie a moleculelor de histocompatibilitate este indusă de producţia locală de citokine eliberate din limfocitelor T (interferonul γ).
- aproximativ 10% din pacienţii cu DZID au şi alte boli autoimune, ca boala Graves, boala Addison, tiroidita autoimună, anemia pernicioasă, ce sugerează o pronunţată dereglare imunologică.

În insulele Langerhans, la pacienţii diagnosticaţi recent cu DZID, se observă infiltrate cu limfocite T, CD4+ şi CD8+.

Terapia cu ciclosporină a demonstrat că ea poate preveni dezvoltarea insulitei şi ameliora evoluţia DZID.

Factorii de mediu pot acţiona ca factori declanşatori ai reacţiilor autoimune.

Evoluţia DZID

Faza întâi cu o durată de ani de zile este reprezentată de susceptibilitatea genetică (markeri DR_3/DR_4 - 95%) cu masa celulelor β intactă.

Faza a doua - presupune intervenţia unor factori de mediu (virali, toxici sau alimentari) care pot modifica structura proteinelor din compoziţia celulelor β. Astfel ele pot deveni antigene şi în consecinţă împotrivă lor vor fi produşi anticorpi ce vor distruge celula β.

Faza a treia - cu durată de luni sau chiar ani e reprezentată de răspunsul inflamator de natură imună al insulelor Langerhans. Se instalează astfel insulita. În această perioadă se evidenţiază în ser markerii imunologici - ac antiinsulinici, ac anti GAD. Odată declanşat procesul autoimun, în aceasta vor fi antrenate limfocitele, celulele natural killer, macrofagele şi mastocitele. Citokinele, şi în special IL_1, TNFα şi IFγ, sunt răspunzătoare de

Din momentul declanşării răspunsului imun până la apariţia semnelor clinice, evoluţia DZID se realizează pe o durată de mai mulţi ani.

Scanned with OKEN Scanner

agresiunea asupra celulelor β pancreatice, prin generarea radicalilor liberi.

Faza a patra - se caracterizează prin alterarea funcției secretorii a celulelor β pancreatice cu dispariția fazei secretorii precoce și dispariția caracterului pulsator al eliberării de insulină.

Faza a cincea - caracterizată prin hipoinsulinismul absolut, distrugerea selectivă a mai mult de 85% din celulele β pancreatice, apariția DZ clinic manifest.

ETIOPATOGENIA DZNID

DZNID este de departe cel mai comun tip. Factorii genetici sunt mult mai importanți ca în DZID, deoarece printre gemenii monozigoți concordanța este de peste 90%. Contrar DZID, boala nu este legată de nici un antigen HLA, și nu există nici o evidență că sunt implicate mecanisme autoimune.

Predispoziția genetică în DZNID

Evidențele pentru o bază genetică a DZNID rezultă din studiile populaționale, pe gemeni monozigoți și familii de diabetici.

Studiile populaționale includ populațiile de indieni Pima din America de Nord și populația Nauru din insulele microniezene. La caeste populații prevalența indivizilor hiperglicemici este de 30-50% odată ce vârsta trece de 50-60 ani. Aceste date populaționale concordă cu o singură genă dominantă a cărei expresie crește cu vârsta.

Factorii genetici au o prevalență de peste 90% în patogenia DZNID.

La *gemenii monozigoți,* există o componentă genetică puternică. Rata de concordanță pentru DZNID este de aproape 100%.

Studiile familiale au investighat frecvența DZNID printre rudele de gradul I ale pacienților cu această tulburare. Din diferite studii, a reieșit că frecvența este de 30-40 % la frați și același risc îl prezintă și descendenții pacienților cu DZNID. Dacă ambii părinți au diabet, riscul pentru diabet al descendenților este încă și mai mare.

Aceste date sunt compatibile cu o componentă genetică, deși și factorii de mediu pot contribui.

Factorii de mediu în DZNID

Factori de mediu contribuie într-o manieră importantă la patogenia DZNID. Dintre acești ami importanți sunt obezitatea, sedentarismul, mediul intrauterin.

Cei mai importanți factori de mediu în patogenia DZID sunt obezitatea, sedentarismul și mediul intrauterin.

Obezitatea

Diabetul a fost aproape necunoscut la începutul secolului. Prevalența DZNID a crescut foarte mult, astfel că în zilele noastre 50% din populația de peste 50 ani are diabet.

Sedentarismul

Exercițiul fizic protejează împotriva DZINID. Ca și în cazul obezității, importanța exercițiului fizic este susținută de mai

Scanned with OKEN Scanner

multe studii longitudinale. Femeile care au fost atlete au un risc mai mic de a dezvolta diabet mai târziu în viaţa adultă decât femeile din poulaţia generală. Deşi mecanismul prin care se realizează această protecţie este încă neclar, se pare că exerciţiul fizic creşte sensibilitatea la insulină.

Mediul intrauterin

S-a observat că DZNID şi scăderea toleranţei la glucoză se întâlnesc mai frecvent la pacienţi a căror greutate la naştere şi la 12 luni de viaţă a fost mică. Acest risc este aditiv la obezitate de manieră că acei indivizi acre au avut o greutate mică la naştere şi prezintă obezitate mai târziu în cursul vieţii sunt cei mai expuşi riscului de a dezvolta DZNID. Mecanismul acestei influenţe intrauterine este încă nesigur, deşi deficitul în nutriente (în special aminoacizi) a fost obesrvat că produce la animale scăderea toleranţei la glucoză, scăderea rezervelor de insulină în celulele β şi insulinorezistenţă mai târziu în viaţă.

MECANISMELE DZNID

În patogenia DZNID contribuie în mod variabil doi factori: insulino-rezistenţa şi insulino-deficienţa (fig.5).

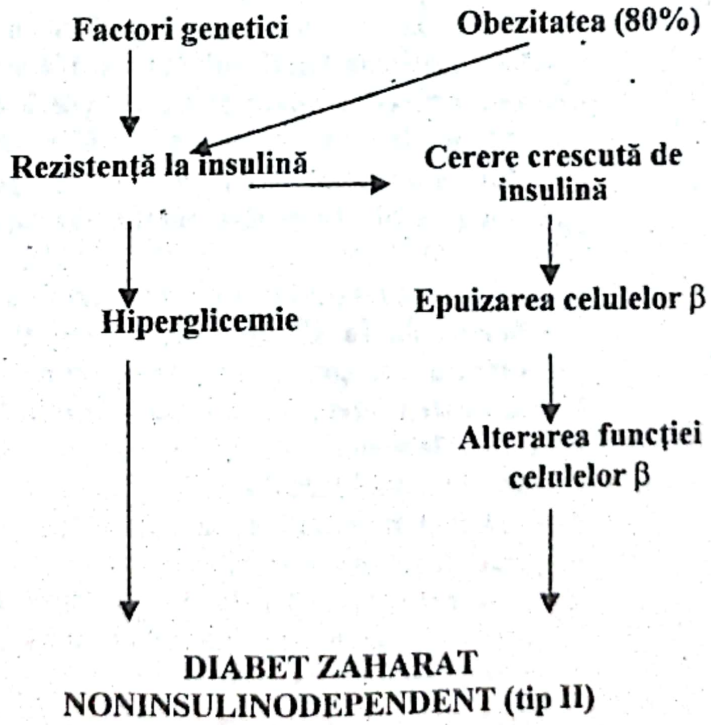


Fig. 5. Patogenia diabetului zaharat de tip II

Scanned with OKEN Scanner

a. Insulinorezistența

Insulinorezistența reprezintă incapacitatea țesuturilor periferice de a răspunde la insulină. Ea poate avea o cauză genetică sau dobândită, sau ambele. Obezitatea, chiar în absența diabetului este caracterizată de rezistența la insulină și hiperinsulinemism; pe de altă parte, nivelele insulinemiei la diabeticii obezi sunt sub cele observate la pacienții obezi fără diabet, sugerînd o deficiență relativă de insulină.

Obezitatea este asociată cu rezistență la insulină. Peste 80% din pacienții cu DZNID sunt obezi.

Peste 80% din pacienții cu DZNID sunt obezi. Acest lucru este semnificativ, deoarece rezistența la insulină este în parte, un efect al obezității. Obezitatea acestor pacienți este de tip android, adică se carcterizează prin depunerea peri/viscerală a grăsimii. Această obezitate visceral este asociată cu o rezistență periferică la acțiunea insulinei. Pen[illegible] explicarea acestei legături una dintre ipoteze este că țesut[illegible]adipos visceral prezintă o mai mare activitate metabolică, cu lipoliză crescută și eliberare exagerată de acizi grași liberi în sistemul port.

Insulinorezistența poate fi produsă prin deficite genetice sau ca urmare a obezității androide.

Acești acizi grași liberi favorizează insulinorezistența la nivel hepatic printr-o diminuare a clearenance-ului de insulină, stimularea gluconeogenezei și inhibarea glicogenolizei; la nivel muscular, prin inhibiția competitivă în captarea glucozei. Toleranța la glucoză a pacienților obezi cu DZNID se ameliorează semnificativ odată cu scăderea în greutate.

Insulinorezistența poate fi pusă în evidență prin mai multe metode, unele foarte laborioase. Cea mai simplă constă în calculul raportului dintre insulinemia plasmatică (μU/ml) și glicemie (mg/dl). În mod normal acest raport este situat între 6 și 7.

În DZNID raportul se situează între 3 și 5. Posibilele defecte cauzatoare de insulino-rezistență pot fi situate la nivelul de prereceptor, receptor sau post receptor.

În alterarea sensibilității la insulină pot fi implicate următoarele gene:

- gena insulinei (crs. 11);
- gena receptorului insulinei (crs.19);
- gena glucokinazei (crs. 20);
- gena transportorilor de glucoză (crs.17);
- gena pentru amilină (peptid amiloidogen secretat împreună cu insulina - cr. 12);
- gena glicogen sintetazei (crs.19).

b). Insulino-deficiența

A doua tulburare care contribuie la apariția DZNID este dereglarea secreției de insulină, care este întîrziată sau relativ insuficientă. La debutul DZNID secreția insulinei pare să fie

Scanned with OKEN Scanner

normală şi nivelele insulinemiei plasmatice nu sunt scăzute, ci din contra crescute.

Tulburarea insulinosecreţiei are probabil origini genetice, dar cu siguranţă poligenice, şi este încă puţin clarificată. În acelaşi timp, factori agravanţi pot interveni, mai ales acumularea de trigliceride în pancreas secundar creşterii cronice a concentraţiei de acizi graşi liberi şi a trigliceridelor plasmatice, ceeea ce conduce la fenomenul de lipotoxicitate; fenomenul de glucotoxicitate, cu diminuarea insulino-secreţiei în condiţiile hiperglicemiei cronice; şi, în sfîrşit, descoperirea depozitelor de amilină în celulele β pancreatice ale pacienţilor cu DZNID.

Insulinodeficienţa poate fi produsă prin deficite genetice sau ca urmare a gluco sau lipotoxicităţii, sau depunerii de amilină în celulele β pancreatice.

Oscilaţiile normale ale secreţiei de insulină sunt modificate, cu blocarea fazei rapide de eliberarea insulinei, pe câtă vreme cea de a doua fază este intactă.

În ciuda pierderii răspunsului rapid la glucoză, răspunsul imediat la alţi secretagogi ca argina, rămîne normal. Aceasta sugerează o anormalitate specifică a receptorilor pentru glucoză la nivelul celulelor β, mai degrabă decât un nivel necorespunzător al secreţiei de insulină.

DZNID nu este singura consecinţă a insulinorezistenţei, alte anomalii metabolice putând fi asociate şi regrupate sub numele de sindrom X. Acest sindrom cuprinde mai multe anomalii, printre care o dislipidemie (hipertrigliceridemie şi scăderea HDL colesterolului), o scădere a toleranţei la glucoză/diabet zaharat, o creştere a tensiunii arteriale şi o hipofibrinoliză.

Formele monogenice de DZNID

Studiile genetice de DZNID au demonstrat că există numeraose familii în care diabetul se transmite de manieră mendeliană. În aceste forme monogenice, circa 5 – 15% din cazurile de diabet, o mutaţie a unei singure gene este suficientă pentru a antrena o hiperglicemie. Factorii de mediu intervin atunci pentru a modula expresia clinică. Diabetul monogenic are un debut precoce şi o penetranţă puternică.

Diabetul de tip MODY (Maturity Onset Diabetes of the Young) este forma monogenică a DZNID cea mai frecventă şi prevalenţa sa este de circa 5% din DZNID.Este vorba de un diabet cu debut precoce (înainte de vârsta de 25 ani) prezentând o transmisie autozomal dominantă şi o penetranţă puternică. Fenotipul MODY este caracterizat printr-o hiperglicemie cronică, de origine non auto-imună, care se agravează cu timpul şi antrenează apariţia complicaţiilor degenerative. Biologic, pacienţii cu MODY au în general concentraţii normale sau scăzute de insulină, în ciuda hiperglicemiei cronice, dovedind o tulburare primitivă a secreţiei de insulină. Studierea genelor care intervin în reglarea

Cel mai frecvent tip de DZNID monogenic este tipul MODY, datorat unei anomalii a genei glucokinazei.

Scanned with OKEN Scanner

insulinosecreşiei ca răspuns la glucoză au condus la evidenţierea unei anomalii a locusului pentru glucokinază pe braţul scurt a cromozomului 7. Glucokinaza este o enzimă cheie în controlul metabolismului celular al glucozei în celulele insulinosecretorii ale pancreasului endocrin şi în hepatocite. Fosforilarea glucozei în glucozo-6-fosfat , catalizată de glucokinază, este, de fapt, prima etapă a metabolismului intracelular al glucozei. În celulele β, metabolismul glucozei şi insulinosecreţia sunt puternic dependente de activitatea enzimei şi o diminuarea a activităţii glucokinazei este asociată cu o scădere a fluxului glucokinetic pentru un nivel glicemic dat.
Predominanţa transmiterii DZNID de către mamele diabetice a condus la studierea rolului genelor mirocondriale în susceptibilitatea genetică a DZNID. O mutaţie mpunctiformă a AND mitocondrial a fost descoperită în familiile de diabetici. Acestă mutaţie în cosegregaţie cu un DZNID şi o hipoacuzie neurosenzorială, a foste descoperită la 2% din familiile de diabetici.

ASPECTE CLINICE ALE DZ

În evoluţia DZ există o serie de semne clinice premonitorii care atrag atenţia medicului practician:

- foame intensă
- sete, uscăciunea gurii
- pierdere în greutate
- slăbiciune, palpitaţii

Tabel I. DZID comparativ cu DZNID

	DZID (TIP I)	DZNID (TIP II)
Clinic	Sub 20 ani	Peste 30 ani
	Greutate normală	Obezi
	Insulina din sânge scăzută	Insulina din sânge normală ori crescută
	Anticorpi anticelule beta	Nu apar anticorpi anticelule beta
	Cetoacidoza comună	Rar cetoacidoză
Genetic	50% concordanţă la gemeni	90 – 100% concordanţă la gemeni
	HLA – D	Fără asocieri cu HLA
Patogeneză	Autoimunitate	Rezistenţă la insulină
	Mecanisme imunopatologice	Deficienţă relativă de insulină
	Deficienţă severă de insulină	
Insule Langerhans	Fibroză şi atrofie pronunţate Depleţia celulelor beta	Amiloidoză şi atrofie localizate Depleţie uşoară a celulelor beta

Scanned with OKEN Scanner

DZID debutează în copilărie sau adolescență cu 4 simptome majore: polidipsia, polifagia, poliuria, pierdere în greutate. În unele cazuri poate debuta prin comă inaugurală.

DZNID - debutează după vîrsta de 40 ani avînd frecvență egală la ambele sexe și incidența de 80% la obezi și de 20% la nonponderali sau slabi.

Simptomele majore sunt absente sau discrete și trecute cu vederea deseori de bolnav (tabel I).

Fiziopatologia manifestărilor clinice majore din DZ

Principalele simptome în DZ sun poliuria, polidipsia, polifagia și pierderea în greuatate.

Polidipsia - nevoia de a ingera o cantitate mare de lichide; în condiții de hiperglicemie cresc lichidele din spațiul extracelular cu deshidratare i.c. consecutivă care explică uscăciunea mucoasei bucale și senzația intensă de sete. Scad , de asemenea, Na^+ și Cl^- din spațiul e.c. prin diluție, și prin schimbul la nivelul membranei celulare (Na^+ intră în celulă, în timp ce K^+ iese).

Poliuria - este consecința diurezei osmotice. Glucoza apare în urină în momentul în care este depășită capacitatea de reabsorbție la nivelul tubilor contorți proximali.

Hiperglicemie → glucozurie→diureză osmotică→ poliurie.

Polifagia - este consecința deficitului de glucoză. Pentru a suplea acest deficit organismul apelează la rezervele de proteine și de lipide. Crește, asfel, catabolismul proteinelor, crește aminoacidemia, crește lipoliza cu apariția senzației de foame și a scăderii ponderale. Se știe că centrul foamei și al satietății este situat la nivelul hipotalamic. Diferența dintre cantitatea de glucoză din sîngele arterial și cel venos (Δ glucoză) reprezintă elementul principal în reglarea nervoasă a senzației de foame. În diabetul zaharat, datorită scăderii insulinei (necesară pentru transportul glucozei) Δ glucoza este mică, ceea ce face ca centrul foamei să fie stimulat permanent și bolnavul să ingere o cantitate mare de alimente.

Pierderea în greutate – este datorată pierderii de grăsimi și proteine care sunt catabolizate în locul glucozei, precum și deshidratării.

Pe lîngă aceste simptome majore bolnavii mai prezintă adinamie, scăderea libidoului, prurit genital, rubeosis diabetica (roșeață discretă a pomeților).

COMPLICAȚIILE ACUTE ALE DZ

Complicațiile acute ale DZ sunt reprezentate de comele diabetice: cetoacidozică, hiperosmolară, hiperlactacidemică, hipoglicemică.

Scanned with OKEN Scanner

FIZIOPATOLOGIA COMELOR DIABETICE CETOACIDOZICE

Comele cetoacidozice sunt induse de cantitatea insuficientă de insulină pentru a răspunde nevoilor organismului.

Sunt stări de acidoză metabolică induse prin creşterea producţiei de corpi cetonici şi acumularea lor în sînge. Apar în general în urma nerespectării regimului alimentar, a întreruperii tratamentului sau, cel mai adesea, în cursul maladiilor intercurente febrile (infecţii), eforturi fizice violente sau stresului psihic. Datorită incapacităţii organismului diabetic de a-şi asigura nevoile energetice prin utilizarea glucozei se intensifică arderile lipidelor şi proteinelor ceea ce determină producerea exagerată a corpilor cetonici. Se declanşează astfel, acidoza metabolică are scade rezerva alcalină şi stimulează centrii respiratori (respiraţia Kussmaul). Corpii cetonici sunt în parte eliminaţi prin plămâni şi prin rinichi. Epuizarea rezervei alcaline este urmată de scăderea pH-ului sanguin ce poate ajunge sub 7. Acestă acidoză extremă provoacă coma cetoacidozică a diabeticului (fig.6).

Comele cetoacidozice se caracterizează prin acumularea corpilor certonici ca urmare a degradării incomplete a acizilor graşi liberi în lipsa insulinei.

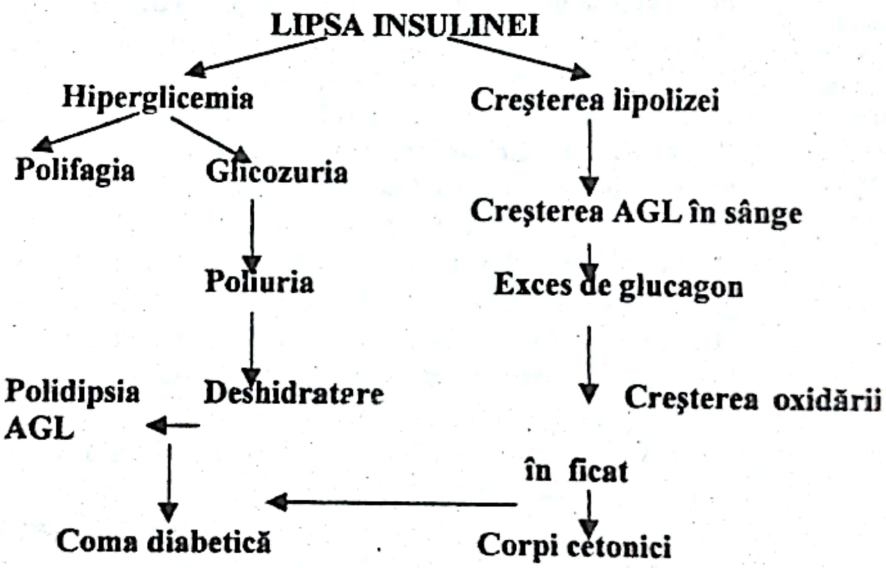


Fig. 6. Patogenia comei diabetice cetoacidozice

ASPECTE CLINICE ŞI BIOLOGICE

Pacientul cu cetoacidoză apare deshidratat, cu tegumente uscate, diminuarea turgorului, hipotonia globilor oculari şi hipotonie musculară.

Apare la bolnavii cu DZID, dar poate surveni şi la bolnavii trataţi anterior cu medicaţie orală sau numai cu dietă. Examenul fizic arată un bolnav deshidratat, cu tegumente uscate, fără turgor, cu hipotonia globilor oculari şi hipotonie musculară.

Examenul biochimic se caracterizează prin:

- hiperglicemie;
- acidoză metabolică;
- tulburări hidroelectrolitice;

Scanned with OKEN Scanner

- tulburări ale metabolismului lipidic şi proteic.

Hiperglicemia este constantă. De obicei depăşeşte 400 mg%; sunt cazuri cînd atinge valori de 1000-1200 mg% sau chiar mai mari. Ea este rezultatul creşterii producţiei endogene de glucoză prin neoglucogeneză care se face mai ales pe seama aa derivaţi din proteinele tisulare (hipercatabolism proteic). Rezultă o "topire" a rezervelor proteice cu dezvoltarea unui bilanţ azotat negativ.

Hiperglicemia antrenează o puternică diureză osmotică prin depăşirea capacităţilor de reabsorbţie a glucozei la nivelul tubilor contorţi proximali. Se pierde astfel pe lîngă glucoză, o cantitate importantă de apă şi săruri minerale (Na^+, Cl^-,K^+,P^{2-} ,Mg^{2+}). Deoarece pierderea de apă o depăşeşte pe cea de electroliţi, se ajunge la deshidratarea ec, cu creşterea osmolarităţii lichidului ec. Deshidratarea ec şi hiperosmolaritatea ec antrenează trecerea apei din sectorul intracelular în cel ec fără a putea, însă, corecta hiperosmolaritatea şi deshidratarea acestuia, datorită menţinerii hiperglicemiei şi diurezei osmotice. Se produce astfel o deshidratare severă a tuturor sectoarelor organismului cu excepţia creierului, fapt datorat unei particularităţi unice a acestuia de a sintetiza substanţe osmotic active denumite "osmoli idiogeni" care menţin osmolaritatea în sectorul intracelular cerebral la un nivel egal cu cel al mediului ec hiperton şi prin urmare, apa nu va trece din sectorul intracelular cerebral în sectorul ec întrucât nu există un gradient osmotic.

Hiperglicemia este imortantă şi poate fi explicată prin lipsa insulinei şi deshidratare.

Deshidratarea celulară importantă contribuie la apariţia rezistenţei la insulină.

Acidoza metabolică - supraproducţia de acetilCoA, consecinţă a catabolismului exagerat al lipidelor în lipsa insulinei, intensifică sinteza corpilor cetonici la nivelul celulei hepatice, cu creşterea nivelului lor plasmatic (normal concentraţia = 0.5 mEq/l).

Corpii cetonici sunt acizi puternici (sunt aproape complet ionizaţi la pH normal). Creşterea concentraţiei lor plasmatice face să crească concentraţia ionilor de H^+ şi aceasta determină scăderea pH-ului sanguin (acidoza).

Acidoza se datoreşte creşterii sintezei de corpi cetonici (acetona, acidul acetilacetic şi acidul β hidroxi-butiruic.

În condiţiile acidozei metabolice, concentraţia crescută a ionilor de H^+, stimulează centrii respiratori, creşte ventilaţia pulmonară şi scade PCO_2 în sânge. În coma diabetică hiperventilaţia pulmonară îmbracă aspectul respiraţiei Kussmaul (inspiraţie profundă, urmată de o scurtă pauză în inspir forţat şi un expir scurt căruia îi survine o nouă pauză). Pe de altă parte, hiperventilaţia pulmonară antrenează pierderi de apă la nivelul plămînilor, care accentuează deshidratarea şi tendinţa la creşterea osmolarităţii plasmatice.

Scanned with OKEN Scanner

Creşterea concentraţiei corpilor cetonici şi instalarea acidozei metabolice determină creşterea rezistenţei la acţiunea insulinei, scade responsivitatea vaselor la acţiunea agenţilor presori şi exercită un efect inotrop negativ asupra cordului.

Tulburările hidro-electrolitice - Deshidratarea masivă globală este rezultatul pierderilor renale şi extrarenale. Din cauza prăbuşirii metabolismului energetic, pompa de Na^+/K^+ devine ineficientă.
Se produce o scurgere a K^+ din celulă în mediul ec şi creşte intrarea Na^+ în celulă (3 K^+ /2Na^+); Concomitent, acidoza metabolică determină pătrunderea ionilor de H^+ în celulă, unde sunt neutralizaţi de sistemele tampon intracelulare.
Surplusul de ioni de H^+ creează o electropozitivitate a interiorului celulei; pentru menţinerea electroneutralităţii vor părăsi în schimb celula alţi ioni pozitivi K^+. Clasic, tabloul biologic al comei diabetice se caracterizează prin:

- RA↓<10 mEq/l
- pH↓< 7,2 EB<-15
- $PACO_2$↓
- Hiperosmolaritate
- Hiperglicemie
- HipoNa
- HiperK^+ apoi hipoK^+
- uree↑
- glucozurie, corpi cetonici
- albuminurie, cilidrurie
- hemoconcentraţie - leucocitoză prin cortisol
- poliglobulie – Ht ↑
- deshidratare

FIZIOPATOLOGIA COMELOR HIPEROSMOLARE

Constituie una din cele mai grave complicaţii acute ale DZ. Este consecinţa hiperglicemiei care declanşează poliuria osmotică, ceea ce antrenează deshidratarea hipertonă, pierderea de apă depăşind cu mult pe cea de sodiu. Deshidratarea cu hipernatremie se poate însoţi de edem cerebral care declanşează coma.

Se caracterizează prin:

- hiperglicemie severă >600mg/100 ml
- hiperosmolaritate plasmatică> 340mOsm/l
- absenţa cetoacidozei
- apariţia pe un teren diabetic.

Scanned with OKEN Scanner

Etiopatogenie

Coma hiperosmolară este datorată asocierii unei condiţii ce conduce la deshidratare, la un pacient diabetic care prezintă tulburări ale senzaţie de sete .

Factori care cresc glicemia:
- deficitul de insulină
- întreruperea medicaţiei
- diuretice
- propranolol
- medicaţie corticosteroidă

Factori care produc deshidratare:
- diuretice
- diaree gravă
- lipsa senzaţiei de sete (prin ateroscleroză cerbrală)

La un diabetic, cele două categorii de factori pot asocia.

Coma hiperosmolară poate apare şi în absenţa diabetului, doar prin factori ce induc deshidratare (enterocolite grave, abuz de diuretice).

Tabloul biologic

Hiperosmolaritatea – este trăsătura obligatorie a comei osmolare. Este determinată în primul rînd de creşterea glucozei sanguine, de hipernatremie, de hiperazotemie.

Hiperglicemia – poate ajunge în jurul a 10 mg%ml sînge sau mai mult. În producerea ei sunt implcaţi mai mulţi factori:

Hiperosmolaritatea se datorează, în primul rând, creşterii glicemiei.

- secreţia inadecvată de insulină duce la scăderea utilizării glucozei în ţesuturile periferice şi la creşterea producţiei de glucoză prin gluconeogeneză şi glicogenoliză hepatică. Nivelurile peptidului C sunt semnificativ mai mari la pacienţii cu comă diabetică hiperosmolară, iar raportul peptid C/insulină este apropiat de normal. Aceste date par să confirme faptul că pacienţii cu comă diabetică hiperosmolară au suficientă insulină circulantă pentru a inhiba lipoliza în ţesutul adipos, dar inadecvată pentru a împiedeca creşterea glicemiei;
- lipsa corpilor cetonici face ca pierderea de Na^+ prin urină, deşi importantă, să fie mai mică decât în coma diabetică cetoacidozică, în care cetonemia antrenează o pierdere suplimentară de Na^+; poliuria osmotică antrenează pierdere de apă în exces faţă de electroliţi. Se produce o deshidratare globală cu hipertonie. Deshidratarea este predominant ic, deoarece se produce o contracţie proporţională a sectoarelor hidrice;

Natremia poate fi iniţial "normală", scăzută sau crescută. În interpretarea natremiei trebuie ţinut cont de valoarea glicemiei, deoarece aceasta produce o scădere artificială a concentraţiei Na^+ plasmatic.

Scanned with OKEN Scanner

Potasemia - poliuria osmotică, alături de hiperaldosteronismul secundar, este responsabilă de pierderile de K^+ care pot atinge pînă la 10% din capitalul de K^+ al organismului.

Metabolismul azotat - în majoritatea cazurilor există o creştere a ureei sanguine care atât timp cât nu se asociază cu o leziune renală organică nu depăşeşte 160 mg%.

FIZIOPATOLOGIA COMELOR HIPERLACTACIDEMICE

Este foarte rar întîlnită în DZ. Se întîlneşte la diabeticii vîrstnici avînd manifestări clinice asemănătoare comei diabetice cetoacidozice. Este expresia dezechilibrului dintre producerea şi utilizarea lactatului.

$$\text{Acidul piruvic} + NADPH_2 \xrightarrow{LDH_{1\text{-}5}} \text{acidul lactic} + NAD$$

Coma hiperlactacidemică se poate întâlni la pacienţii cu DZNID trataţi cu biguanide, mai ales dacă este prezentă şi o afecţiune hepatică .

Permite, astfel, în anaerobioză "oxidarea" fără oxigen prin acceptarea temporară de hidrogen. Acidul lactic este metabolizat în ficat (oxidat) cu formare de acid piruvic. Acidul piruvic poate intra fie în ciclul Krebs, unde prin decorboxilare formează acid oxalacetic, fie pe calea ciclului Cori (fig.7). Hepatocitul este capabil să utilizeze componenţii intermediari ai metabolismullui glucidic, mai ales acid lactic, pentru resinteză de glucoză şi glicogen (acid lactic - acid piruvic - acid malic- acid oxalacetic - acid fosfoenol piruvic), după care urmează drumul invers al căii Embden-Meyerhoff ajungînd la glucoză.

Deci atât formarea, cât şi metabolizarea acidului lactic se face prin intermediul acidului piruvic.

O situaţie aparte se întîlneşte la bolnavii trataţi cu Fenformin, o biguanidă cu acţiune hipoglicemiantă.

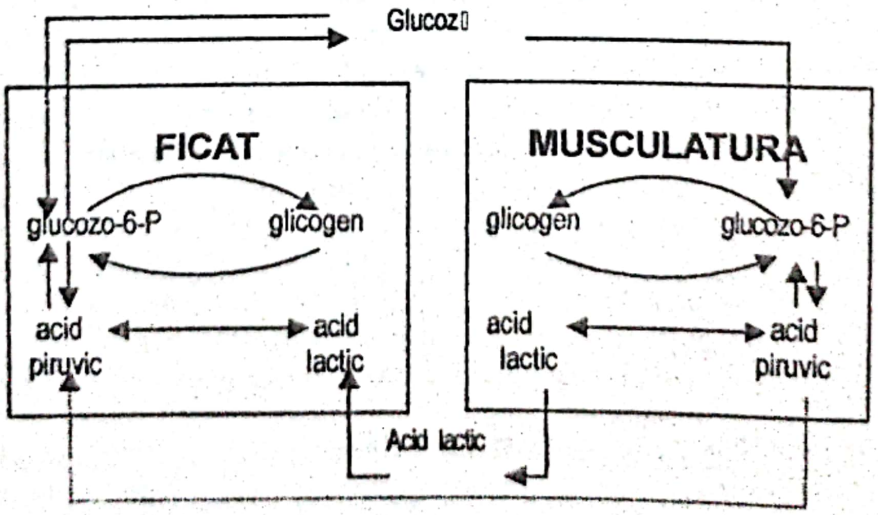


Fig. 7. Ciclul acidului lactic (Ciclul Cori)

Scanned with OKEN Scanner

S-au propus mai multe teorii pentru explicarea acestui fenomen:

- Inhibarea gluconeogenezei hepatice pornind de la acidul piruvic;
- Blocarea fosforilării oxidative cu intensificarea glicolizei anaerobe şi creşterea nivelului acidului lactic.

În majoritatea cazurilor de acidoză lactică după Fenformin se constată coexistenţa fie a unui stress cu descărcare de catecolamine, fie condiţii de anoxemie.

Paraclinic se caracterizează prin:

- Hiperlactacidemie >4 mg/l
- Uree↑
- Na^+, Cl^-, K^+↓
- Glucozurie absentă
- Corpi cetonici absenţi

FIZIOPATOLOGIA COMEI HIPOGLICEMICE

Hipoglicemia se caracterizează prin semne date de descărcările de catecolamine (tegumente umede, agitaţie) şi semne date de neuroglicopenie (convulsii, Babinski pozitiv).

Spre deosebire de coma diabetică cetoacidozică este o comă hipertonă şi umedă. Debutul este zgomotos cu senzaţie de foame imperioasă, tremurături, transpiraţie, agitaţie neuropsihică, convulsii.

La examenul fizic, se constată un bolnav cu tegumente umede, cu reflexe osteotendinoase şi cutanate vii, globi oculari hipertoni.

Biochimic se constată o glicemie egală sau mai mică de 60 mg%, iar glucozuria şi corpii cetonici sunt absenţi.

Factorul de risc este reprezentat de o greşeală de tratament constând în aport mare de insulină şi redus de hidrocarburi.

Prezenţa semnului Babinski într-o comă diabetică tratată cu insulină arată că subiectul a intrat în comă hipoglicemică.

COMPLICAŢIILE CRONICE ALE DZ

Complicaţiile cronice ale DZ sunt macro- (alterarea pereţilor vasculari ai vaselor mari) şi microangiopatia (alterarea vaselor mici) diabetică.

Patogenia macroangiopatiei diabetice

Este strâns legată de ateroscleroza vaselor mari, întîlnită şi la persoanele nediabetice.

Leziunile de tip aterosclerotic interesează la acelaşi bolnav două sau mai multe sectoare vasculare. Ele apar la o vîrstă mai tînără cu aproximativ 10 ani decât la nediabetici; excepţie face infarctul miocard acut care la diabetici nu se găseşte mai frecvent înainte de vârsta de 40 de ani.

Scanned with OKEN Scanner

O particularitate a plăcii de aterom la diabetici ar fi existența unui procent mai mare de fosfolipide, colesterol esterificat, mucopolizaharide și glicoproteine. De asemenea, activitatea β-glucoronidazei este mai crescută la diabetici (enzimă necesară pentru îndepărtarea mucopolizahardidelor din peretele arterial).

Aterogenitatea hiperinsulinismului se explică prin endotelioconstricție, creșterea depozitelor lipidice intraparietale, afectarea echilibrului coagulare-fibrinoliză, creșterea sintezei glicozaminoglicanilor, și glicoproteinelor.

Hiperinsulinismul în patogenia aterosclerozei

Încă din 1970, Butterfield afirma despre insulină că este unul din factorii majori de aterogeneză. Aterogenitatea hiperinsulinismului s-ar explica *prin* stimularea endoteliocontracției, creșterea depozitelor lipidice intraparietale, inducerea hiperactivității lipoproteinelor, afectarea sectorului coagulare-trombocite-fibrinoliză, lezarea sectorului conjunctiv (prin stimularea proliferării celulelor musculare netede), creșterea sintezei glicozaminoglicanilor, glicoproteinelor și glicogenului.

Modificările lipoproteinelor în DZ

Alterarea metabolismului lipidic este al doilea factor ca importanță. Apariția modificărilor lipidelor plasmatice poate fi expresia atât a unui exces cât și a unei insuficiențe de insulină. Dacă ritmul de sinteză lipidică crește așa cum se pare că se petrece în hiperinsulinism, efectele posibile sunt dislipidemia, obezitatea, lipogeneza și ateroscleroza.

Modificări lipidice în diabetul zaharat	
DZID	DZNID
- ↓catabolizarii VLDL - ↑siutezei de VLDL - ↓catabolizării chilomicronilor - anomalii în structura LDL - anomalii în catabolizarea LDL	- ↑sintezei de VLDL - ↓catabolizării VLDL - anomalii calitative ale VLDL - ↓ HDL

Excesul de lipide crește adezivitatea și agregabilitatea plachetară. Pe plan clinic, evoluează cu tabloul HTA, angina pectorală de efort și repaus, IM. La nivel cerebral bolnavii prezintă simptome care trădează un accident ischemic tranzitor, sau accident vascular major hemoragic, trombotic sau ischemic.

În localizarea pe arterele de la membrele inferioare tabloul este al aterosclerozei obliterante cu evoluție în 4 stadii:

Stadiul I - compensare circulatorie completă;

Stadiul II - compensare la repaus - apare la claudicația intermitentă;

Stadiul III - decompensare la repaus - dureri la atîrnarea picioarelor la marginea patului;

Stadiul IV- tulburări trofice (necroze, gangrene)

Scanned with OKEN Scanner

Patogenia microangiopatiei diabetice

Dezechilibrele biochimice care intervin mai frecvent în apariţia complicaţiilor DZ de tip I sunt comune microangiopatiei renale, retiniene şi neuropatiei diabetice. Hiperglicemia este o condiţie sine qua non a DZ. Deoarece glucoza nu poate fi considerată un metabolit toxic, efectele negative ale hiperglicemiei se exercită prin forţarea de către aceasta a unor căi metabolice anormale (fig.8).

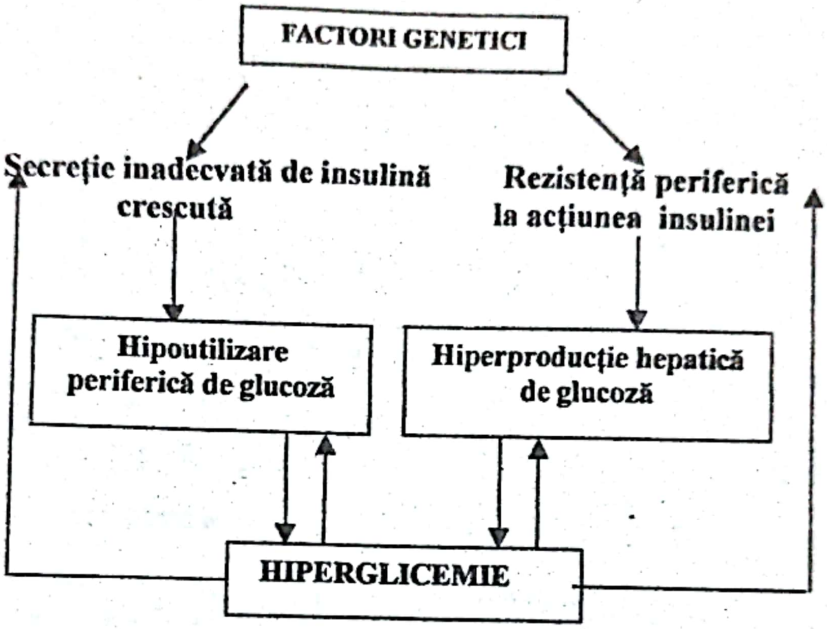


Fig. 8. Interelaţiile de tip feedback negativ ce sugerează ipoteza glucotoxicităţii

Dintre acestea, menţionăm glicozilarea proteinelor, acumularea intermediarilor căii poliol şi producerea excesivă de radicalilor liberi de oxigen.

Glicozilarea proteinelor

Glicozilarea proteinelor se poate face pe 2 căi diferite: glicozilare enzimatică şi neenzimatică.

Glucoza se fixează pe extremitatea N terminală a lanţului peptidic → bază Schiff instabilă (aldimina) → rearanjare de tip Amadori → cetoamină stabilă (fructozamină).

Glicozilarea neenzimatică - procesul prin care glucoza se ataşează la grupările amino ale proteinelor, fără mediere enzimatică, proces denumit şi glicare. Rezultatul acestui proces este o bază Schiff ce se poate ulterior rearanja sub forma unor produşi de glicozilare mai stabili de tip Amadori. Aceştia se degradează în compuşi α ceto aldehidici, 1 şi 3 deoxiglucozoni, produşi care reacţionează mai intens cu proteinele decât monozaharidele din care provin. 1 şi 3 deoxiglucozonii atacă proteinele cu viaţă lungă - colagenul şi alte proteine ale matricei extracelulare formînd în final produşi Maillard sau produşi de glicozilare avansată (advanced glucose end-products - AGE).

Scanned with OKEN Scanner

Reacţia de glicare afectează atât proteinele cu viaţă scurtă cât şi pe acelea cu viaţă lungă. Produşi Maillard formează numai proteinele cu viaţă lungă cum sunt colagenul, albumina, elastina, proteinele cristalinului şi ale tecii de mielină, hemoglobina (fig.9)

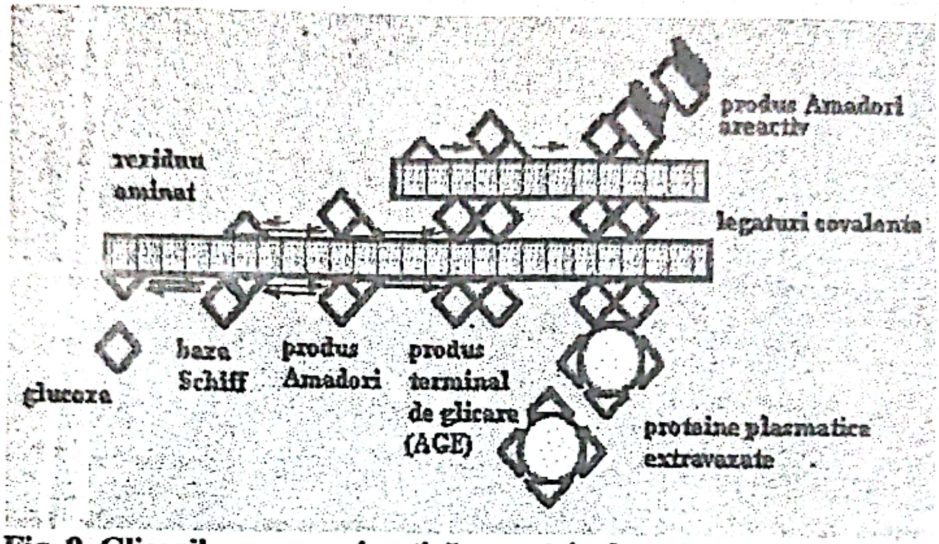


Fig. 9. Glicozilarea neenzimatică a proteinelor

Pot fi afectate toate proteinele corpului, atât structurale, cât şi circulante modificarea structurii şi funcţiei proteinelor din vase, nervi, ficat, piele etc.

<u>Proprietăţi chimice şi biologice ale AGE</u>

Proprietăţi chimice

- Induc peroxidarea lipidică
- Captează proteinele neglicozilate
- Conferă rezistenţă la digestia proteolitică
- Inactivează oxidul nitric

Proprietăţi biologice

- Legarea de receptorii monocitelor şi celulelor mezenchimale determină:
- Migrarea monocitelor
- Secreţia de citokine şi factori de creştere
- Creşte permeabilitatea vasculară
- Activitate procoagulantă
- Intensifică proliferarea celulară
- Creşte producţia de matrice extracelulară

AGE stimulează sinteza de IL-1→ proliferarea fibroblaştilor, celulelor musculare, mezangiale, endoteliale
AGE sunt mai susceptibile la stresul oxidativ.

Glicozilarea neezimatică este proporţională cu nivelul glugozei din sînge. În condiţii de hiperglicemie valoarea acesteia poate creşte, reflectînd o creştere a concentraţiei de glucoză din sînge pe parcursul ultimelor 2- 3 luni (deoarece durata de viaţă a hematiilor este de aproximativ 120 zile), care au precedat controlul.

Scanned with OKEN Scanner

Albuminele glicozilate se leagă de MB→trecere în spaţiul EC

Determinarea Hb A_{1C} este un bun indicator al controlului glucemiei pe o durată mai mare de timp.
Glicozilarea albuminei modifică legarea sa de membrana bazală a endoteliilor vasculare, participând la trecerea lor excesivă în spaţiul extracelular sau în urina finală.
Glicozilarea lipoproteinelor scade catabolismul LDL şi accelerează catabolismul HDL, tulburări care pot explica în parte apariţia modificărilor macroangiopatice.

Intensificarea glicozilării enzimatice conduce la creşterea secreţiei de glicoproteine şi proteoglicani.

Produşii de glicozilare avansată (AGE) - pot stimula sinteza de IL_1, care la rîndul său are un efect de proliferare a fibroblaştilor, a celulelor musculare, a celulelor mezangiale şi endoteliale cu rol important în procesele degenerative din DZ.
Proteinele glicozilate devin mai susceptibile la stresul oxidativ.

Glicozilarea enzimatică - o importanţă deosebită în inducerea complicaţiilor cronice diabetice o are glicozilarea proteoglicanilor. Sunt afectate componente ale proteinelor structurale vasculare, nervoase etc., creşte sinteza colagenului, creşte sinteza proteo-glicanilor din MB glomerulară, glicozilarea enzimatică a proteinelor conţinând acid sialic. Proteoglicanii din membrana bazală a capilarelor, joacă un rol important în creşterea grosimii membranei bazale şi în procesul de filtrare glomerulară, datorită sarcinilor lor negative. Glicozilarea enzimatică a proteinelor care conţin acid sialic, scade încărcarea electronegativă a acestora cu multiple consecinţe.

Consecinţele glicozilării enzimatice sunt acumularea colagenului în MB glomerulară, îngroşarea MB în piele, gingii muşchi, tendoane, miocard, ↓ electronegativităţii endoteliului → ↓ respingerii fiziologice a albuminelor plasmatice →pierderea lor în urină

La nivelul glomerulului renal diminuă respingerea fiziologică faţă de albuminele plasmatice, crescînd pierderea lor prin urină.
La nivelul vaselor sistemice, scăderea electronegativităţii endoteliului va duce la creşterea adezivităţii plachetare sau proteice.
La nivelul nervilor sau cristalinului glicozilarea proteinelor poate fi răspunzătoare de apariţia neuropatiei diabetice, a cataractei.

Activarea căii poliol – acestă cale nu necesită prezenţa insulinei fiind o cale alternativă de metabolizare a glucozei în condiţii de hiperglicemie.
Necesită prezenţa obligatorie la nivel tisular a celor 2 enzime aldozo-reductaza şi sorbitol dehidrogenaza, enzime ce găsesc în celulele nervoase Schwann, celulele endoteliale, cristalin, glomerul renal, epiteliu retinar şi insulele Langerhans.

$$\text{Glucoza} \xrightarrow{\text{Aldozoreductază}} \text{Sorbitol} \xrightarrow{\text{Sorbitol dehidrogenază}} \text{Fructoză}$$

Scanned with OKEN Scanner

Producţia excesivă de sorbitol şi fructoză → creşterea osmolarităţii i.c. → acumulare de apă → tulburări metabolice, ↓ concentraţiei de mioinozitol → ↓ activităţii proteinkinazei C, ↓ activităţii Na^+/K^+ ATP-azei, ↓ glutationului, vitaminei C şi E

Producţia excesiva de sorbitol şi fructoză, substanţe osmotic active, va avea ca efect acumularea apei în structurile respective, cu producerea degenerescenţei hidropice a celulei. Un alt efect al acumulării substanţelor osmotic active este scăderea concentraţiei de mioinozitol (compus înrudit cu glucoza), eliminarea defectuoasă a radicalilor liberi de oxigen datorită scăderii de glutation redus, vitaminei C, vitaminei E şi modificărea potenţialului de oxido-reducere.

Stresul oxidativ - În condiţii de hiperglicemie are loc o activare a procesului de autooxidare a glucozei. Aceasta, poate suferi o enolizare, reducând oxigenul molecular, care în prezenţa unui metal (Fe^{2+}, Cu^{2+}) duce la formarea de radicali liberi extrem de reactivi (fig. 10).

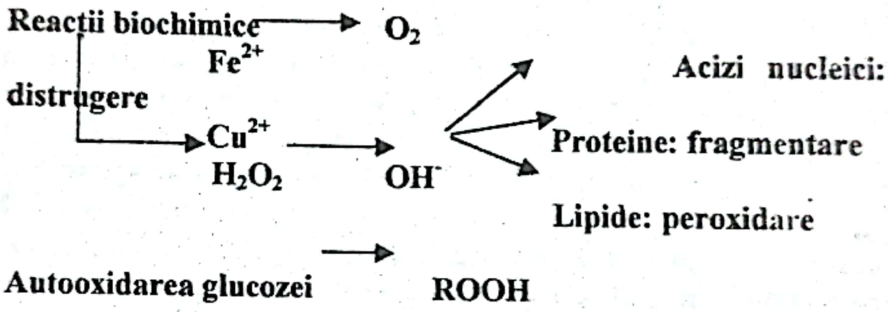


Fig. 10. Implicaţiile stresului oxidativ în DZ

Consecinţele acumulării produşilor căii poliol: alterarea fluxurilor nervoase → ↓ vitezei de conducere şi diminuarea sensibilităţii periferice a diferiţilor receptori; instalarea proteinuriei; retinopatia şi cataracta.

Peroxidarea lipidelor interesează în DZ atât lipidele circulante cât şi pe cele prezente în membranele celulare sau în teaca de mielină cu rol important în producerea leziunilor macrovasculare. Producţia de radicali liberi este crescută în DZ. Mecanismul nu se cunoaşte cu exactitate, dar glicozilarea proteinelor pare a fi implicată. O creştere a producţiei de sorbitol poate cauza o depleţie a NADPH, împiedecînd astfel formarea glutationului redus. În final, scăderea activităţii SOD în DZ împiedică înlăturarea radicalilor de O_2^-.

Se discută astăzi şi despre posibilitatea participării unor *mecanisme imune* în constituirea microangiopatiei.

În favoarea unei patogenii imune ar pleda: creşterea de complexe imune circulatorii, scăderea fracţiei C_4 a complementului, care ar putea împiedeca epurarea complexelor imune, identificarea depozitelor de IgG în membrana bazală glomerulară la pacienţii diabetici şi capacitatea crescută de fixare a insulinei.

Scanned with OKEN Scanner

TIPURI DE COMPLICAȚII CRONICE

Nefropatia diabetică

Nefropatia diabetică se caracterizează inițial prin creșterea filtrării glomerulare, cu microalbuminurie. Apoi, îngroșarea MB și expansiunea mezangială produc hipertrofia renală.

Se caracterizează prin îngroșarea de 2 pînă la 5 ori a membranei bazale a capilarelor glomerulare datorită unor depuneri de glicoproteine PAS pozitive asociată cu o marcată expansiune a mezangiului. Expansiunea mezangială și creșterea presiunii intracapilare au fost invocate în explicarea hiperfuncției și hipertrofiei renale.

La diabetici, microalbuminuria este de tip glomerular și poate avea ca explicație alterarea "sitei electrice" a glomerulului renal. Normal, suprafața capilarului glomerular este negativă. Reducerea încărcăturii electrice negative (consecutivă îngroșării membranei bazale și expansiunii mezangiale) va reduce respingerea electrostatică dintre capilar și albuminele plasmatice (încărcate tot negativ) care vor fi astfel filtrate în glomeruli în cantitate mai mare.

După aproximativ 10 ani de evoluție, în rinichi apar leziunile nodulare descrise de Kimmelstiel și Wilson, element considerat patognomic pentru nefropatia diabetică. Acestea sunt alcătuite din depuneri glicoproteice distribuite local sau difuz, explicînd sclerozarea totală a unui număr din ce în ce mai mare de capilare glomerulare.

Retinopatia diabetică

Afectează atât pacienții cu diabet zaharat tip I cât și pe cei cu diabet zaharat tip 2. Este o expresie a microangiopatiei diabetice, constituind unul din primele semne de afectare vasculară (tabel II).

Tabel II. Factorii implicați în patogenia RD

Susceptibilitatea genetică	Hipoxie tisulară
Factori metabolici: hiperglicemie, hiperlipemie, hiperfibrinemie	Factori hemoreologici: creșterea vâscozității sanguine
Factori hemodinamici: presiunea în vasele retiniene	Hipercoagulabilitate sanguină (microtromboze)
Presiune intraoculară crescută	Hipersecrteția unor hormoni (STH, progesteron)
Prostaglendine	Radicali liberi în exces

Hiperpermeabilitatea capilarelor retiniene și ocluzia capilarelor retiniene sunt cele 2 procese patologice care explică retinopatia diabetică.

Retinopatia diabetică se datorează a două procese patologice, care evoluează de manieră concomitentă:

1. Hiperpermeabilitatea capilarelor retiniene, producându-se edemul retinian
2. Ocluzia capilarelor retiniene, responsabilă de ischemia retiniană

Leziune aiințială în retinopatia diabetică este îngroșarea membranei bazale a capilarelor retiniene datorită glicozilării colagenului și a unei acumulări de sorbitol intracelular. Rezultă o dilatare a capilarelor, formarea de microanevrisme , ocluzia

Scanned with OKEN Scanner

capilarelor retiniene. Alterrea componentelor peretelui capilar conduc la edem retinian. Ocluzia întinsă a capilarelor retiniene crează o ischemie retiniană. Atunci când aceasta este intensă se produce o proliferare reacţională a vaselor de neoformaţie. Complicaţiile care pot apare sunt grave: hemoragii intravitroase prin sângerarea vaselor de neoformaţie, decolarea retinei datorită unei contracţii a ţesutului fibros de susţinere a neovaselor.

Etapele retinopatiei diabetice sunt:

1. nonproliferativă (edem)
2. preproliferativă (ischemie)
3. proliferativă (vase de neoformaţie)

Neuropatia diabetică

Prin neuropatia diabetică se înţelege afectarea nervoasă (somatică sau vegetativă) datorată tulburărilor metabolice specifice acestei boli. Glucoza reprezintă singurul substrat energetic al celulei nervoase. Pătrunderea sa intraneuronală este insulinoindependentă. Hiperglicemia extracelulară induce în mod automat o hiperglicemie

Glicozilarea neenzimatică şi acumularea produşilor căii poliol sunt cele mai importante mecanisme ale neuropatiei diabetice.

Hiperglicemia constituie tulburarea primară, care produce în final: modificări funcţionale (scăderea activităţii Na^+- K^+-ATP-azei şi a vitezei de conducere nervoase), precum şi leziunea histologică: disjuncţia axo-glială, atrofia axonală şi demielinizarea segmentară (fig.11). Dintre acestea, glicozilarea neenzimatică a proteinelor structurale şi funcţionale şi creşterea activităţii căii poliol joacă un rol esenţial în inducerea neuropatiei diabetice.

Sumar:

DZ este caracterizat prin hiperglicemie; pacienţii dezvoltă complicaţii specifice microvasculare şi nespecifice macrovasculare.

DZID este o boală autoimună ce include tulburări atât ale imunităţii celulare cât şi umorale. În mod obişnuit afectează populaţia tînără. Celulele β pancreatice se distrug într-o perioadă de timp mai îndelungată, ceea ce are ca rezultat o deficienţă severă de insulină care reclamă tratament injectabil cu acest hormon.

Coma diabetică ceto-acidozică este o stare ce pune în pericol viaţa bolnavului în care deficienţa de insulină şi excesul de hormon hiperglicemic are ca rezultat hiperglicemia şi cetonemia cu acidoză. Pacienţii sunt deshidrataţi şi au un sever deficit de K^+. Tratamentul include administrarea i.v. de insulină, Na^+ şi K^+, cu monitorizare clinică şi biochimică ulterioară.

DZNID are o importantă componentă genetică. Apariţia acestuia depinde de o serie de factori cum ar fi obezitatea, lipsa exerciţiului fizic şi greutatea mică la naştere. Este caracterizat atât prin fenomenul de insulino-rezistenţă cât şi de deficit de insulină.

Ambele tipuri de DZ sunt însoţite de complicaţii. Cele microvasculare includ retinopatia, nefropatia şi neuropatia în timp ce complicaţiile macrovasculare includ ATS cu afecţiunea vaselor coronariene, cerebrale şi circulaţia periferică.

Mecanismele responsabile de aceste tulburări includ: glicozilarea neenzimatice, tulburările produse de radicalii liberi, tulburări ale metabolismului lipoproteic, tulburări ale căii poliol.

Scanned with OKEN Scanner

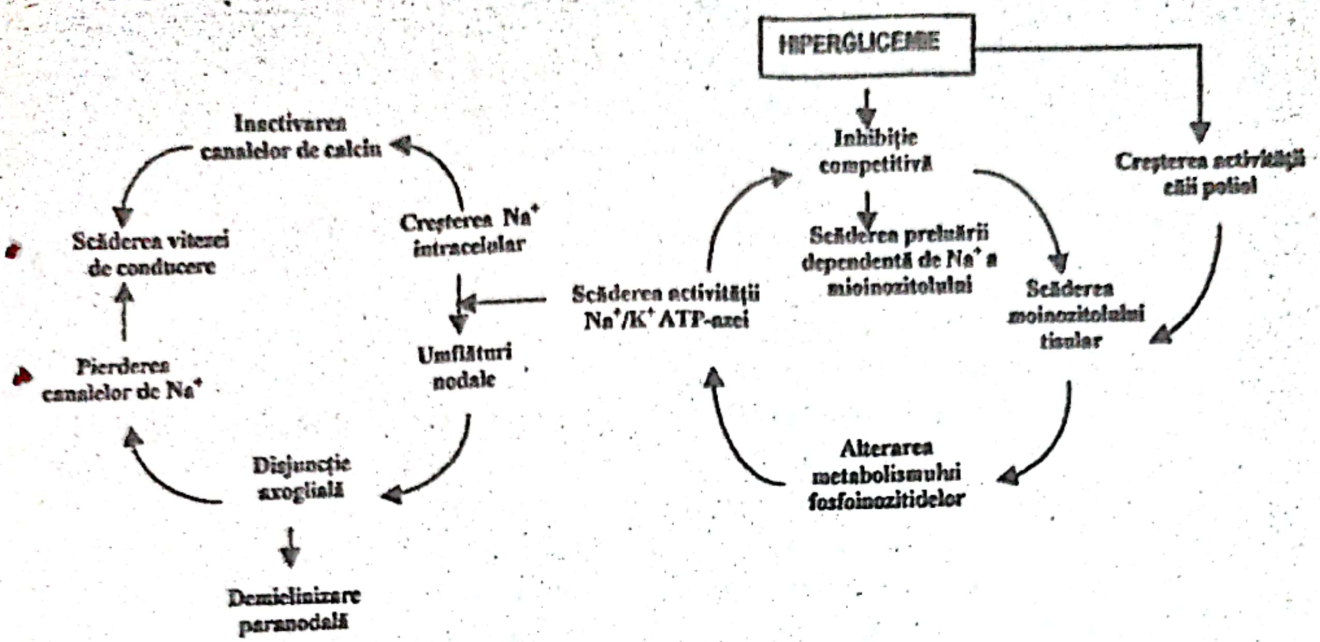


Fig. 11. Mecanisme implicate în neuropatia diabetic

B. SINDROAME HIPOGLICEMICE

Hipoglicemia este un sindrom cu manifestări clinice polimorfe, predominant neuropsihice induse de scăderea concentrației sanguine a glucozei sub 50 mg/dl la bărbați și sub 40 mg/dl la femei.

Termenul de hipoglicemie a fost introdus în 1909 de Porges.

CLASIFICARE

Hipoglicemiile pot fi clasificate astfel:

- **hipoglicemii à jeun - cele care survin după mai mult de 5 ore de la ultima masă sugerând de regulă o cauză organică;**
- **hipoglicemii postprandiale - sunt cele care survin în primele 5 ore ce urmează unei mese - așa numitele hipoglicemii funcționale;**
- **hipoglicemii induse - prin insulină, sulfonilureice, alcool.**

Scanned with OKEN Scanner

PATOGENIA SINDROAMELOR HIPOGLICEMICE

Două mecanisme par a fi răspunzătoare în principal de instalarea hipoglicemiei: predominenţa mecanismelor hipoglicemiante (hiperinsulinismul) şi insuficienţa mecanis-melor hiperglicemiante.

Excesul mecanismelor hipoglicemiante

Hipoglicemia prin hiperinsulinism poate fi de cauză *endogenă* sau *exogenă*. Hiperinsulinismul endogen la rîndul său poate fi *funcţional* sau *organic*.

Hipoglicemia prin hiperinsu-iinism poate fi de cauză *endogenă* sau *exogenă*.

Hiperinsulinismul endogen funcţional sau reactiv poate apare faţă de hiperglicemii ce se produc la bolnavii cu gastroenteroanastomoză (sindrom dumping) cu stări de hipervagotonie şi scăderea tonusului simpatic, nevroze.

Hiperinsulinismul endogen organic, se întîlneşte la pacienţii cu tumori benigne sau maligne pancreatice, secretante de cantităţi mari de insulină sau substanţe insulin-like. Hipoglicemia a fost semnalată şi în evoluţia unor tumori, mai ales carcinoame bronşice, ca expresie a sindromului paraneoplazic, masa tumorală producînd polipeptide cu acţiune insulin-like.

O altă cauză de hipoglicemie este reprezentată de deficienţa sistemului carnitinic cu imposibilitatea oxidării AGL, ceea ce are ca efect utilizarea excesiva a gucozei. De asemenea, în caşexia cu depleţie de lipide apare hipoglicemia, datorită deficitului de AGL ca substrat pentru gluconeogeneză.

Insuficienţa mecanismelor hiperglicemiante

Priveşte alterarea procesului de glicogenoliză, dar, mai ales, de gluconeogeneză hepatică.

- <u>Deficienţe hormonale</u>. Scăderea gluconeogenezei se întîlneşte în deficienţele hormonale din boala Addison (lipsa de cortizol) în hipopituitarism (lipsa de ACTH).
- <u>Enzimopatii (glicogenoze).</u> Hipoglicemii apar în glicogenozele de tip I, III, V şi IX acestea, împreună cu tipul IV constituind grupul glicogenozelor hepatomegalice. Tipul I (boala von Gierke) are la bază deficienţa de G_6- fosfatază enzimă esenţială atât pentru glicogenoliză cât şi pentru gluconeogeneză. Hipoglicemii se întîlnesc şi în deficienţe de

Insuficienţa mecanismelor hiperglicemiante este observată în deficienţe hormonale, enzimopatii, afecţiuni hepatice, deficitul de alanină, consumul de medicamente sau alcool.

Scanned with OKEN Scanner

glicogen sintetază în care anomalia primară pare a fi scăderea sintezei de glicogen.

- Afecţiunile hepatice grave: necroza hepatică acută virală sau toxică în care este scăzută inactivarea insulinei.
- Deficitul de substrat şi în special de alanină, precursor al neoglucogenezei, situaţie întâlnită în sarcină, uremie, inaniţie severă.
- Hipoglicemiile induse medicamentos: pot fi iatrogene şi artificiale.
- Hipoglicemiile induse de consum crescut de alcool. Cei mai vulnerabili sunt alcoolicii cronici denutriţi. La aceştia acţionează un cumul de factori:
  - reducere a glicogenolizei prin lipsă de glicogen hepatic sau inhibarea eliberării sale;
  - saturare a căii normale de oxidare a alcoolului (etanolul este oxidat în citoplasmă sau microsomi de către alcool dehidrogenaza, care îl transformă în acetoaldehidă) şi aldehiddehidrogenaza continuă catabolizarea cu formarea de acetat;
  - reducerea severă a glucogenezei, explicată prin absenţa NAD disponibil (tot NAD a fost redus la $NADH_2$ pe calea alcooldehidrogenazei şi se împiedică astfel metabolizarea normală a precursorilor glucogenetici;
  - reducerea captării hepatice a alaninei;
  - insuficienţă căii catalazice;
  - creşterea consumului periferic de glucoză.

ASPECTE CLINICE

Manifestările de neuroglicopenie depind de integritatea structurală şi funcţională a ţesutului cerebral, de starea circulaţiei cerbrale, de rapiditatea scăderii glicemiei şi de durata acesteia.

În cazul unei *scăderi rapide* a glicemiei este stimulată secreţia tuturor hormonilor hiperglicemianţi şi, în special, a catacolaminelor, nivelul adrenalinei şi noradrenalinei crecând progresiv.

Aceste creşteri ale secreţiei de catecolamine preced creşterea semnificativă ulterioară a secreţiei de glucagon, cortizol, somatotrop.

Scanned with OKEN Scanner

Catecolaminele activează glicogenoliza şi cresc eliberarea hepatică de G, cresc eliberarea de AGL şi glicerol, ultimul putînd servi ca precursor al gluconeogenezei.
Eliberarea rapidă şi în cantitate mare a catecolaminelor se evidenţiază în plan clinic prin simptome adrenergice - transpiraţii reci, tremurături, paloare, tahicardie, palpitaţii.
Dacă hipoglicemia se instalează *lent* - în câteva ore, semnele sunt în general de tip cerebral traducînd neuroglicopenia - cefalee, lipsa atenţiei, somnolenţă, confuzie, convulsii şi în final comă.
Coma hipoglicemică este de intensitate variabilă. În cele mai multe cazuri este o comă profundă, cu abolirea completă a stării de conştienţă. Intervenţia terapeutică urgentă poate duce la revenirea completă a bolnavului; în caz contrar se pot instala leziuni grave ale SN şi chiar moartea.

GLICOGENOZELE

Glicogenozele sunt enzimopatii genetice determinate de deficienţele unor enzime implicate în sinteza şi degradarea glicogenului.
Au fost descrise zece variante (fig.12).
Tipul I (Boala von Girke)
Este cea mai frecventă, reprezentând aproximativ 30% din totalul glicogenozelor. Se datorează lipsei glucozo-6-fosfatazei.
Tabloul clinic este dominat de hepatomegalia masivă, evidentă de la naştere, însoţită de hipoglicemie profundă şi acidoză.
La examenul biologic se constată hipoglicemie, acidoză metabolică, hiperuricemie, hiperlactacidemie, hiperlipemie cu creşterea coletserolului, acizilor graşi liberi şi a trigliceridelor.
Biopsia hepatică sau intestinală demonstrează absenţa sau scăderea activităţii glucozo-6-fosfatazei. Hepatocitele încărcate cu glicogen au un aspect soumos. Prezenţa de glicogen intramuscular este caracteristică.

Tipul II (Boala Pompe)
Este prima boală lizozomală descrisă. Se datorează deficienţei congenitale a 1,4-glucozidazei. Sub acţiunea ei se produce hidroliza maltozei şi a lanţurilor laterale din macromolecula de glicogen, realizându-se eliberarea de glucoză liberă.

Scanned with OKEN Scanner

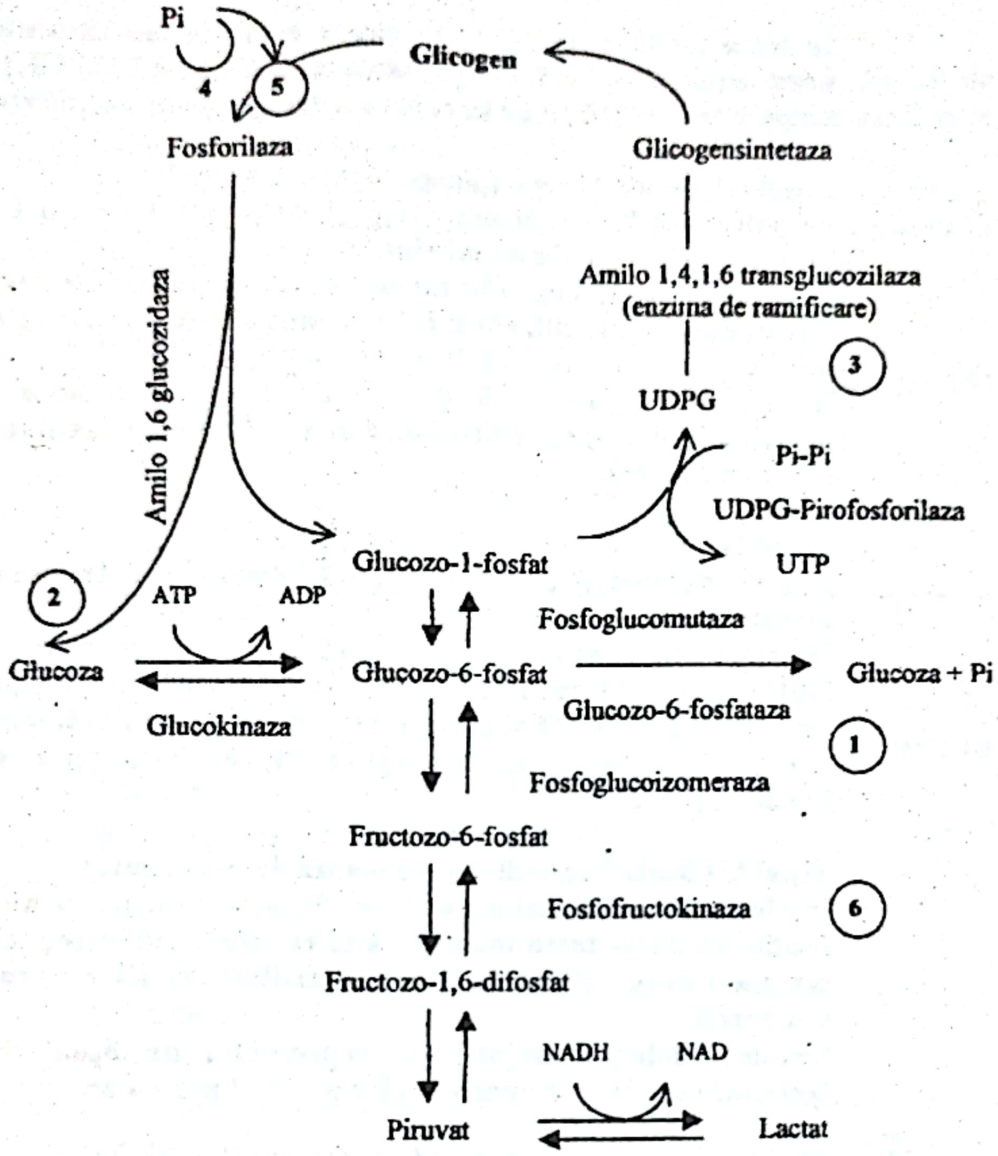


Fig.12. Sinteza şi degradarea glicogenului

Lipsa glucozidazei în lizozom face ca glicogenul să nu poată fi hidrolizat. Acesta se acumulează şi determină o creştere considerabilă în volum a lizozomilor care capată aspectul unor vacuole înconjurate de o singură membrană, încăracte cu glicogen.

S-au descris trei forme clinice:

- **Forma infantilă (majoră), cu debut în luna a II-apână în luna a V-a. Se caracterizează prin hipotonie musculară intensă (copilul nu-şi poate menţine capul ridicat, hepatomegalie, macroglosie, cardiomegalie.**
- **Forma copilului mic, are o evoluţie mai lentă, dar decesul survine întotdeauna înaintea vârstei de 20 ani**
- **Forma adultului (benignă), îmbracă aspectul unei miopatii**

Scanned with OKEN Scanner

În toate formele de boală se găsesc nivele serice crescute ale unor enzime de origine musculară (ASAT, LDH, CK), iar biopsia musculară pune în evidenţă vacuole pline cu glicogen.

Tipul III (Boala Core – glicogenoze de deramificare)
Se datorează fie lipsei amilo 1,6 glucoxidazei, fie oligo 1,4-1,4 glucantranferazei, fie a ambelor enzime.
Se acumulează glicogen în forma parţial degradată de dextrină limită, atât în muşchi, cât şi înficat unde atinge nivelele cele mai mari comparativ cu celelalte glicogenoze.
Biopsia hepatică relevă depunerea de glicogen anormal (dextrină limitată) spre deosebire de tipul I unde se acumulează glicogen normal.

Tipul IV
Enzima deficientă este amilo 1,4- 1,6-transglucozilaza (enzimă de ramificare).
În celulă se acumulează o formă anormală de glicogen cu lanţuri lungi şi ramificaţii puţine. Semnele cilnice apar în primele luni de viaţă şi cuprind: hipotonia musculară, scăderea ritmului creşterii, hepatomegalie cu evoluţie spre ciroză hepatică şi ascită.

Tipul V (Boala McArdle- glicogenoza de ramificare)
În absenţa fosforilazei musculare, glicogenul muscular nu poate fi utilizat. Activitatea musculară se realizează în întregime prin metabolizarea glucozei, aminoacizilor acizilor graşi şi fructozei).
Semnul biologic major este reprezentat de lipsa creşterii lactatului în sângele venos după exerciţiul muscular.

Tipul VI (Boala Hers)
Se caracterizează prin deficienţa parţială a fosforilazei hepatice. Simptomatologia e dominată de hepatomegalie cu tendinţă la fibroză. Muşchiul nu este afectatdeoarece sinteza fosforilazei musculare este controlată de o genă diferită de caea a fosforilazei hepatice.

Tipul VII
Enzima deficientă este fosfofructokinaza musculară. Simptomatologia se caracterizează prin durere şi crampe musculare după effort fizic. Glicogenul muscular şi glucoza nu pot fi utilizate de către muşchi.
Diagnosticul se stabileşte prin evidenţierea scăderii activităţii fosfofructokinazei în eritrocite.

Scanned with OKEN Scanner

Tipul VIII
Se transmite recesiv legat de sex (cromozomul X) şi se manifestă deplin numai la bărbaţă. Enzima deficientă este fosforilazkinaza hepatică.
Se manifestă prin hepatomegalie cu deteriorarea progresivă a activităţii sistemului nervos central şi apariţia ulterioară a hipoglicemiei uşoare.

Tipul IX şi X
Enzima deficientă este fosforilazkinaza. În afară de hepatomegalie, bolnavii nu prezibtă alte simptome.

TESTE

Întrebări tip complement simplu

1. DZ clinic manifest prezintă următoarele simptome clinice cu EXCEPŢIA:
A. Polidipsie
B. Poliurie
C. Creştere în greutate
D. Polifagie
E. Astenie

2. Coma diabetică cetoacidozică se caracterizează din punct de vedere paraclinic prin următorii parametrii, cu EXCEPŢIA:
A. RA ↓
B. pH ↑
C. $PaCO_2$ ↓
D. Hiperosmolaritate
E. HipoNa

3. Microangiopatia diabetică este rezultatul următoarelor procese fiziopatologice cu EXCEPŢIA:
A. Îngroşarea membranei bazale glomerulare
B. Modificări la nivelul endoteliului
C. Acumularea produşilor căii poliol
D. Scăderea Hb glicozilate
E. Hipoxia tisulară

Scanned with OKEN Scanner

4. Coma diabetică hiperosmolară este rezultatul următorilor factori, cu EXCEPŢIA:

A. Supradozarea insulinei
B. Medicaţie corticosteroidă
C. Diuretice tiazidice
D. Propranolol
E. Deshidratări severe

5. Coma diabetică hiperosmolară este caracterizată paraclinic prin următorii parametrii, cu EXCEPŢIA:

A. Hiperosmolaritate
B. Hiperglicemie
C. Hiponatremie
D. RA ↓
E. Uree uşor crescută

6. Complicaţiile cronice ale DZ sunt următoarele, cu EXCEPŢIA:

A. Nefropatia diabetică
B. Retinopatia diabetică
C. Neuropatia diabetică
D. Coma hipoglicemică
E. Arteriopatie diabetică

Întrebări tip complement grupat

La următoarele întrebări răspundeţi după modelul de mai jos:

A. Dacă afirmaţiile 1, 2 şi 3 sunt corecte
B. Dacă afirmaţiile 1 şi 3 sunt corecte
C. Dacă afirmaţiile 2 şi 4 sunt corecte
D. Dacă numai afirmaţia 4 este corectă
E. Dacă toate afirmaţiile sunt corecte sau nici o afirmaţie nu este corectă

7. Care din următoarele modificări plamatice apar în cazul comei cetoacidozice:

1. pH < 7,35
2. Glicemie > 400 mg/dl
3. Corpi cetonici crescuţi
4. Na^+ crescut
5. Osmolaritate < 280 mmol/l

Scanned with OKEN Scanner

8. Care din următoarele acţiuni caracterizează AGE:

1. Induc peroxidarea lipidică
2. Cresc migrarea monocitelor
3. Induc secreţia de citokine şi factori de creştere
4. Cresc permeabilitatea vasculară
5. Intensifică proliferarea celulară

9. Care din următoarele reprezintă consecinţe ale activării căii poliol:

1. Producţie crescută de fructoză
2. Producţie scăzută de sorbitol
3. Acumularea apei în celula afectată
4. Creşterea concentraţiei de mioinozitol
5. Creşterea glutationului redus

10. Care din următoarele reprezintă consecinţe ale glicozilării neenzimatice:

1. Creşterea hemoglobinei glicozilate
2. Creşterea produşilor de glicozilare avansată (AGE)
3. catabolismul LDL
4. Stimularea sintezei de IL-1
5. proliferarea fibroblaştilor, celulelor musculare, mezangiale, endoteliale

11. Care din următoarele reprezintă consecinţe ale glicozilării enzimatice:

1. ↑ sinteza colagenului
2. ↑ sinteza proteoglicanilor din MB glomerulară
3. ↑ glicozilarea enzimatică a proteinelor conţinând acid sialic
4. ↑ glicozilarea lipoproteinelor
5. ↑ sinteza produşilor finali de glicozilare avansată

12. Care din următoarele cauze de hipoglicemie sugerează insuficienţa mecanismelor hiperglicemiante:

1. Insuficienţa adrenală
2. Insuficienţa hepatică
3. Glicogenoze
4. Supradozarea tratamentului cu insulină
5. Hiperinsulinismul reacţional

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

Întrebări tip asociere simplă

Asociați următoarele tulburări cu mecanismul cel mai probabil:

13. Creșterea Hb glicozilate	A. Stresul oxidativ
14. Creșterea sintezei glicogenului	B. Glicarea enzimatică
15. Stimularea proliferării fibroblaștilor	C. Glicarea neenzimatică
16. Acumulare de apă în celule	D. Stimularea căii poliol
17. Degradarea proteinelor celulare	E. Creșterea sintezei AGE

Asociați următoarele tulburări paraclinice ale unui pacient în comă cu cea mai potrivită situație:

18. pH↓, K^+↑, glicemie> 400 mg/dl	A. Comă lactacidemică
19. Na^+↑, glicemie>1000 mg/dl	B. Comă hipoglicemică
20. pH↓, glucozurie absentă, ↓ Pa CO_2	C. Accident vascular cerebral
21. glucozurie absentă, pH=N	D. Comă cetoacidozică
22. pH=N, glucozurie absentă, ↑$PaCO_2$	E. Comă hiperosmolară

Întrebări tip cauză-efect

La întrebările cu DEOARECE răspundeți după următorul model:

A. Dacă ambele afirmații sunt adevărate și între ele există o relație cauză-efect
B. Dacă ambele afirmații sunt adevărate, dar între ele nu există relație cauză-efect
C. Dacă prima afirmație este adevărată, iar a doua este falsă
D. Dacă prima afirmație este falsă, iar a doua este adevărată
E. Dacă ambele afirmații sunt false

23. În coma diabetică cetoacidozică apare respirația Kussmaul DEOARECE concentrația crescută a ionilor de hidrogen stimulează centrii respiratori.

24. În acidoza metabolică datorită ineficienței pompei de Na^+/K^+ se creează electropozitivitate în interiorului celulei DEOARECE crește intrarea K^+ în celulă.

25. Respirația Kussmaul apare când pH-ul crește peste 7,20 DEOARECE acidoza sub 7,2 inhibă centri respiratori.

26. În coma diabetică hiperosmolară lipsesc corpii cetonici DEOARECE sinteza de insulină este suficientă pentru inhibarea lipolizei.

27. Pierderea de K^+ din stările hiperosmolare se produce predominant din sectorul ic DEOARECE hipopotasiemia plasmatică declanșează secreția de aldosteron.

28. În DZID nu apare glucozuria, DEOARECE este depășită capacitatea de reabsorbție a glucozei la nivelul tubilor proximali.

29. În diabetul zaharat, catabolizarea particulelor de LDL glicate este crescută DEOARECE ele sunt recunoscute de receptorii scavenger ai macrofagelor.

30. În neuropatia diabetică, scade mioinozitolului intracelular DEOARECE scade preluarea dependentă de Na^+ a mioinozitolului.

Scanned with OKEN Scanner

FIZIOPATOLOGIA METABOLISMULUI LIPIDIC

I. NOŢIUNI DE FIZIOLOGIE

Principalele lipide din plasmă sunt : acizii graşi (AG), trigliceride (TG), fosfolipide (FL) şi sterolii (colesterol).

Lipidele reprezintă un grup heterogen de substanţe care au în structura lor acizi graşi sau molecule care pot forma esteri cu aceştia.

Principalele lipide din plasmă cu importanţă practică sunt : acizii graşi (AG), trigliceridele (TG), fosfolipidele (FL) şi sterolii (colesterol).

Acizii graşi sunt substanţe formate din lanţuri lungi de atomi de carbon la care sunt ataşaţi atomi de hidrogen. Ei se găsesc sub două forme : saturată (acid palmitic, stearic) şi nesaturată (acid oleic, linoleic). Acizii graşi nesaturaţi se mai numesc şi esenţiali deoarece organismul nu îi poate sintetiza, fiind obţinuţi numai din surse exogene şi sunt indispensabili vieţii.

Acizii graşi sunt transportaţi în plasmă pe albumine. Ei provin din două surse:

- Prin hidroliza TG alimentare de către lipoproteinlipaza endoteliului; deci nivelul lor creşte postprandial;
- Prin hidroliza TG din ţesutul adipos de către lipaza hormono-dependentă;

Rolul acizilor graşi în economia organismului este multiplu :

- servesc ca sursă de energie pentru muşchi şi miocard;
- pot fi utilizaţi in celula adipoasă pentru sinteza TG de depozit;
- pot forma corpi cetonici în ficat; aceştia (<2 mg/dL) pot servi ca substrat energetic pentru muşchi şi miocard.

Acizii graşi sunt insolubili în apă, circulând în plasmă legaţi cu albuminele, formă care este cunoscută sub denumirea de acizi graşi liberi. Ei reprezintă forma de transport a acizilor graşi în sânge şi principala sursă de energie.

Trigliceridele au un schelet format din glicerol la care sunt ataşate trei molecule de AG prin legaturi de tip ester. Sunt sintetizaţi în celula hepatică şi cea adipoasă. Trigliceridele din celula adipoasă reprezintă forma de depozit a lipidelor în organism. In plasmă circulă sub formă de lipoproteine; în cantităţi mari dau lactescenţă serului.

Fosfolipidele sunt lipide formate dintr-un schelet de glicerol la care se ataşează două molecule de AG şi o bază azotată (colina), ultima prin intermediul unei molecule de acid fosforic. Sunt sintetizate în ficat şi creier şi servesc la sinteza

Scanned with OKEN Scanner

membranelor şi a organitelor celulare precum şi în mecanismul coagulării (tromboplastina tisulară şi fosfolipidul plachetar).
Dintre steroli, cel mai important este colesterolul. El poate avea o sursă exogenă (400 mg) dar poate fi sintetizat din acetil-CoA în orice celulă animală (ficat, intestin, piele) în cantitate de approximativ 600mg zilnic. Enzima care modulează sinteza endogenă de colesterol este beta-hidroxi-metilglutaril-CoA-reductaza (HMG – CoA - reductaza). Colesterolul poate fi esterificat prin ataşarea unei molecule de AG, printr-o legătură de tip ester, la carbonul 3.
Colesterolul este un constituent esenţial al membranelor celulare; de asemenea, poate fi folosit pentru sinteza altor steroli : hormoni steroizi şi acizi biliari. De fapt catabolismul Col are loc exclusiv în ficat prin formare de acizi biliari. Enzima de control este colesterol-7- hidroxilaza, care este inhibată prin feed- back negativ de către acizii biliari.Col şi acizii biliari sunt excretaţi prin bilă şi eliminaţi prin intestin.O parte se reabsorb (50% Col şi 97% acizii biliari). Ei sunt returnaţi la ficat prin intermediul venei porte (circuitul entero-hepatic). Acest Col recirculat controlează sinteza hepatică de Col endogen. Orice întrerupere a acestui circuit va duce la creşterea excreţiei de Col şi convertirea lui în acizi biliari.

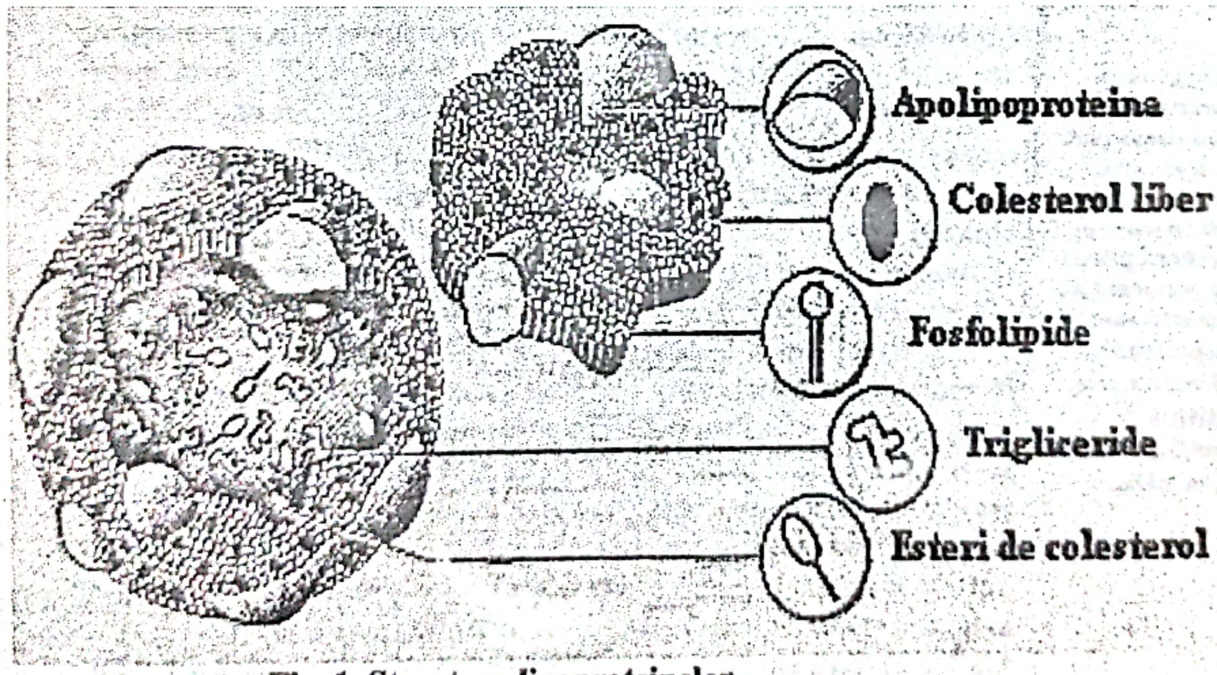


Fig. 1. Structura lipoproteinelor

Lipidele sunt transportate în plasmă de diferite fracţiuni proteice formând lipoproteine. Lipoproteinele sunt particole sferice conţinând :
un nucleu care conţine lipide hidrofobice (TG şi colesterol esterificat)

Scanned with OKEN Scanner

un înveliş hidrofil care conţine proteine (apoproteine), fosfolipide şi Colesterol neesterificat (fig.1).

Lipoproteinele plasmatice (LP)

Lipidele sunt transportate în plasmă sub formă de lipoproteine, în combinaţii cu apoproteinele. Lipoproteinele plasmatice sunt chilomicronii, VLDL (pre-β), IDL, LDL (β) şi HDL (α).

Au fost clasificate în 4 grupe în funcţie de densitatea lor şi respectiv de migrarea electroforetică pe mediu de gel de agaroză:

- chilomicroni : care nu migrează electroforetic;
- VLDL (very low density lipoprotein) sau banda pre-β;
- LDL (low density lipoprotein) sau banda β;
- HDL (high density lipoprotein) sau banda α;

Caracteristicile principale ale lipopeoteinelor sunt incluse în tabelul de mai jos (tabel I).

Apoproteinele îndeplinesc următoarele roluri în cadrul metabolismului LP:

- asigură solubilizarea lipidelor în mediul apos al plasmei;
- sunt cofactori pentru enzime esenţiale ale metabolismului lipidic
- sunt liganzi pentru diferiţi receptori (ex : apo B şi E pentru receptorul LDL)

Apoproteinele se găsesc sub diferite variante, fiind incluse în diferite lipoproteine şi având funcţii diferite (tabel II).

Chilomicronii reprezintă forma de trans-port a TG exogene. Cata-bolismul lor se desfăşoară pe parcursul primei ore postprandial, prin interme-diul lipoproteinlipa-zei endoteliale, activată de apoCII, primită de la HDL.

Chilomicronii reprezintă forma de transport a TG provenite din alimentaţie. Emulsionate de sărurile biliare, TG sunt apoi hidrolizate de lipaza pancreatică în AG şi monogliceride, componente care sunt absorbite în enterocit. Monogliceridele sunt reesterificate în TG care sunt apoi transformate în chilomicroni împreună cu Col. alimentar şi apoI, apoII, apoIV şi B48. Ei sunt transportaţi în limfă prin pinocitoză inversă. Chilomicronii conţin 99% lipide, dintre care 85% TG, au densitatea cea mai mică şi nu migrează electroforetic.

Normal, catabolismul lor se desfăşoară pe parcursul primei ore postprandial. In circulaţia sanguină chilomicronii primesc apo E şi apoCII de la HDL. Hidroliza TG din chilomicroni se produce prin intermediul lipoproteinlipazei (LPL) endoteliale capilare, ancorată la lanţurile de heparan-sulfat şi având drept activator apo CII. AG rezultaţi sunt folosiţi ca sursă de energie sau sunt reesterificaţi în TG de depozit de către adipocit.

Chilomicronii restanţi au mărime redusă şi o valoare scăzută a raportului TG/Col. Ei sunt captaţi de către hepatocit prin intermediul receptorului pentru apo E.

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

Tabel I: Principalele clase de lipoproteine şi caracteristicile lor

Lipoproteina	*Densitate g/ml*	*Electro-foreză*	*Compo-ziţie*	*Apoproteine*	*Sursă*	*Rol*
CHILO-MICRONI	< 0,95	origine	85%TG	C II, C III	Intestin	Transport TG exogene
VLDL	< 1,006	pre-beta	50%TG 13%Col	B 100, B48, E C II, C III	Ficat	Transportul TG endogene Rol pro- ATS
IDL	1,006-1,019	beta largă	26%TG 22%Col	B 100 B 48, E	Circulatie	Schimburi de lipide şi apoproteine Rol pro-ATS
LDL	a: 1,02-1,03 b: 1,03-1,04 c: 1,04-1,06	beta	10%TG 36%Col	B 100	Circulaţie	Transportul Col spre periferie Rol pro-ATS
HDL 2 3	1.063-1,125 1,125-1,210	alfa	10%TG 37%Col	A I, A II D, E	Ficat Intestin Circulaţie	Transportul Col spre ficat Rol anti ATS

Tabel II: Principalele tipuri de apoproteine şi caracteristicile lor

APOPROTEINA	Lipoproteina în care se găseşte predominant	FUNCŢIA
A I	HDL	activarea enzimei LCAT legarea receptorilor HDL
A II	HDL	rol structural
B 100	LDL şi VLDL	legarea de receptorii specifici pentru LDL (exercită un feed-back negativ asupra sintezei Col)
C II	Chilomicroni	activarea lipoproteinlipazei
C III	Chilomicroni	inhibarea lipoproteinlipazei
izoformele E2, E3, E4	IDL	legarea de receptorii apo E, rol în catabbolismul VLDL

VLDL este forma de transport a TG endogene. Este catabolizat în VLDL restante şi apoi în IDL.

VLDL sunt complexe lipoproteice mari, cu aproximativ 90% lipide, din care 50-60%sunt TG endogene sintetizate de către hepatocit. Particola lipoproteică mai conţine apo B100 şi apo E. In circulaţia sanguină primesc apo CII de la HDL.

VLDL sunt catabolizate prin hidroliza, LPL dependentă , a TG într-o formă tranzitorie de VLDL restante; prin pierdere în continuare a TG trec în IDL (intermediate density lipoprotein).

IDL prezintă 2 căi de metabolizare ;

- sunt preluate de către ficat prin intermediul receptorului pentru apo B100, TG fiind hidrolizate de către triglicerid-lipaza hepatică;
- primesc col. de la HDL printr-un proces mediat de enzima colesterol-ester-transfer-proteina (CEPT), devenind LDL;

LDL sunt complexe lipoproteice cu 70-80% lipide din care aproximativ 36% este colesterol esterificat cu acid linoleic. Particolele LDL au 2 surse :

- prin îmbogăţirea cu colesterol a IDL;
- prin catabolizarea la nivelul ficatului a VLDL;

Metabolismul particulelor LDL este deosebit de dinamic şi complex; LDL sunt de trei categorii:

- LDL cu densitate mică şi volum mare: fenotip A
- LDL cu densitate mare şi volum mic: fenotip B
- LDL cu fenotip intermediar

Dintre acestea, cele mai aterogene sunt LDL cu fenotip B.

Catabolizarea LDL se realizează pe 2 căi:

- <u>calea specifică</u>, mediată prin receptorul pentru LDL reglabil (70-80% din Col.). La nivelul ficatului (70%) şi a celulelor extrahepatice (30% : glande suprarenale, limfocite, fibroblaşti, celule musculare netede) există receptori care recunosc lisina şi

Scanned with OKEN Scanner

LDL este forma de transport a colesterolului esterificat. Calea de catabolizare specică, prin intermediul receptorilor reglabili, este dotată cu un mec sm de feed-back negativ a sintezei endogene de Col. Calea nespecifică a receptorilor scavenger nereglabili este suprasolicitată în hipercolesterolemii, fiind implicată în ATS.

arginina din apo B100. Complexul LDL-receptor este internalizat prin endocitoză şi, prin intermediul enzimelor lizozomale, se produce degradarea componentelor sale. Receptorul revine pe suprafaţa membranei, apo B este transformată în aminoacizi iar colesterolul este eliberat din legătura cu AG prin colesteril-esterază. Colesterolul liber inhibă transcripţia genică a părţii proteice a două enzime :

- enzima HMG-CoA-reductaza, scăzând astfel sinteza endogenă de colesterol;
- receptorului pentru LDL, prevenind supraîncărcarea celulei cu colesterol;
- Excesul de colesterol este reesterificat de către acil-col-acil-transferaza (ACAT) şi este depozitat sub forma esterilor de colesterol.

- calea nespecifică, mediată prin receptorii "scavanger" nereglabili, ai celulelor sistemului fagocitelor mononucleate (macrofage). Această cale de îndepărtare a 30% din colesterol nu este însoţită de un mecanism de inhibiţie prin feed-back negativ a sintezei endogene de colesterol şi a sintezei de receptori (de aceea se consideră că este o cale nereglabilă). Astfel macrofagele supraîncărcate cu colesterol devin celule spumoase. Mecanismul este implicat în producerea plăcilor de aterom şi a xantoamelor.

HDL este forma de transport a col de la ţesuturile periferice la ficat. El asigură catabolismul lipoproteinelor bogate în TG, transportul invers al col şi esterificarea sa. HDL este fracţia antiaterogenă.

HDL sunt particole lipoproteice cu 50% lipide şi 40-50% apoproteine. Colesterolul neesterificat, provenit din turn-over-ul celulelor periferice, inclusiv din artere, este transferat pe HDL native, secretate în ficat şi intestin, şi este esterificat printr-o reacţie mediată de o enzimă plasmatică, lecitin-col-acil-transferaza (LCAT), având drept cofactor apoAI. Se formează HDL3 şi apoi HDL2 . După esterificarea Col, HDL2 se rearanjează într-o formă sferică. Deci particolele HDL2 reprezintă principalii transportori ai esterilor de Col de la ţesuturile periferice spre ficat.

În acest proces are loc un permanent schimb de esteri de Col şi TG cu IDL, VLDL, chilomicroni şi resturi de chilomicroni. Procesul este catalizat de CEPT (colesterol-ester–transfer-proteina). Esterii de colesterol apar în molecula de LDL (printr-un transfer mediat de enzima CETP) sau sunt excretaţi prin bilă. Concomitent acţionează şi LPL şi lipaza hepatică, care prin hidroliza TG şi a fosfolipidelor din lipoproteine bogate în T , facilitează transferul TG pe HDL2. Consecinţa este că nivelul HDL2 creşte iar cel al VLDL scade. Deoarece HDL este principalul determinant al Col HDL seric, iar VLDL este principalul determinant al TG , rezultă că orice creştere a HDL este corelată cu scăderea TG şi invers.

Scanned with OKEN Scanner

La nivelul ficatului HDL2 cedează esterii de Col, ele redevenind HDL3 şi reintrând în sistemul de retransport.
HDL participă deci la 2 procese :

- transportul invers al col. de la ţesuturile periferice la ficat;
- lipoliză : HDL cedează cofactorul apo CII lipoproteinelor bogate în TG (VLDL şi chilomicroni) participând la catabolismul lor.

Acestea reflectă rolul protector antiaterogen al HDL.

II. PATOGENIA TULBURĂRILOR METABOLISMULUI LIPIDIC

Hiperlipemiile definesc creşteri ale Col şi / sau ale TG peste valoarea normală de 200 mg/ dL.Deoarece lipidele circulă în plasmă ca lipoproteine, termenul de lipoproteinemie reflectă creşterea lipoproteinelor în ser. Dislipidemiile se referă la scăderea Col-HDL sub valoarea de 35 mg/ dL, scădere care poate fi sau nu asociată cu hiperlipemie.

HIPERLIPOPROTEINEMII

Hiperlipoproteinemiile (HLP) sunt clasificate după mai multe criterii.
După implicarea sau nu a factorilor genetici, HLP sunt *primare(* de regulă genetice) şi *secundare (*reprezintă un simptom în cadrul altor afecţiuni). HLP primare pot fi monogenice sau poligenice, în funcţie de tipul mecanismului genetic implicat. Ambele sunt clasificate de către *Asociaţia Europeană de Ateroscleroză* în hipercolesterolemii, hipertrigliceridemii şi hiperlipidemii mixte sau combinate (tabel IV).

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

Tabel III: Principalele enzime specifice implicate în metabolismul lipoproteinelor

Enzima	*Funcţia specifică*
Lipoproteinlipaza endotelială (LPL)	Degradează TG din chilomicroni şi VLDL, având drept catalizator apo CII
Lipaza hepatică	Completează activitatea LPL, hidrolizând TG şi PL din restul chilo, LDL şi HDL
Lipaza hormono- dependentă din adipocit	Degradează TG de depozit din adipocit cu formare de acizi graşi liberi
Lecitin- col- acil- transferaza (LCAT)	Catalizează transformarea HDL3 în HDL2 prin esterificarea Col liber; acidul gras este preluat de lecitină care devine lizolecitină
Proteina de transfer a esterilor de Col (CEPT)	Catalizează transferul esterilor de Col de pe HDL şi LDL pe lipoproteinele bogate în TG; fenomenul este concomitent cu transferul TG pe HDL şi LDL
acil-Col- ester- transferaza (ACAT)	Catalizează esterificarea Col la nivelul ţesuturilor periferice, necesară stocării Col

Tabel IV: Clasificarea hiperlipoproteinemiilor

Tip de hiperlipidemie	*Parametrii lipidici urmăriţi*
hipercolesterolemii: *de graniţă* *moderate* *severe*	COLESTEROL 200- 249 mg/dL 250- 300 mg/dL peste 300 mg/dL
hipertrigliceridemii: *moderate* *severe*	TRIGLICERIDE sub 200mg/ dL peste 200mg/ dL
hiperlipidemii combinate *moderate* *severe*	 Col 200-300 mg/dL, TG 200-400 mg/dL Col peste 300 mg/ dL, TG peste 400 mg/ dL

Hiperlipoproteinemiile primare

Au fost clasificate de Friedericksson în funcţie de aspectul fenotipic, respectiv, după aspectul serului, metodele de separare a lipoproteinelor (ultracentrifugare şi electroforeză) şi examenul biochimic al serului (tabel V).
Una din clasificările actuale utilizate este în funcţie de modificarea genetică. Asfel, fetipurile de HLP descrise de Friedericksson, descriu o anomalie specifică a aspectului lipoproteic al serului şi nu o boală specifică.

Tabel V: Clasificarea principalelor tipuri de HLP după Friedericksson (deşi criticată, această clasificare clasică este încă utilizată)

Tipul de HLP	*Lipoproteina caracteristică*	*Corespondenţă în clasificarea actuală*
I	Chilomicroni	Hipertrigliceridemie
IIa	LDL	Hipercolesterolemie
IIb	LDl şi VLDL	hiperlipidemie mixtă
III	IDL	hiperlipidemie mixtă
IV	VLDL	Hipertrigliceridemie
V	VLDL şi Chilomicroni	Hipertrigliceridemie
VI	HDL	Hipercolesterolemie

Hiperchilomicronemia familială este caracterizată prin scăderea catabolismului acestor particole lipoproteice, determintă de deficienţa ereditară de lipoproteinlipază sau de activatorul apoCII.

HLP tip I (hiperchilomicronemia familială)
Afecţiunea este determinată de deficienţa genetică de LPL sau de activatorul său, apo CII. Scăderea secundară a degradării chilomicronilor determină acumularea lor în plasmă, la peste 12 ore după un prânz bogat în lipide.
Clinic, boala se caracterizează prin :
- crize repetate de pancreatită acută , deoarece chilomicronii sunt degradaţi nespecific de către lipaza pancreatică; liza incompletă a TG şi FL eliberează acizi graşi şi lizolecitină, capabili să determine leziuni ale endoteliului vaselor pancreatice şi să iniţieze autodistrugerea pancreasului;
- hepatosplenomegalie prin acumularea de chilomicroni în sistemul fagocitelor mononucleate din aceste organe;
- xantoame multiple, eruptive şi xantelasme prin acumularea de chilomicroni în histiocite;
- *lipemia retinalis* la examenul oftalmoscopic ; se referă la aspectul palid al vaselor din retină, determinat de aspectul cremos al sângelui, când TG depăşesc 2000mg/dl;

În ciuda creşterii TG, afecţiunea nu este asociată cu ATS precoce.
Dieta fără grăsimi ameliorează simptomatologia.

Scanned with OKEN Scanner

Paraclinic :

- testul chilomicronilor este pozitiv – serul răcit la 4 ^{0}C formează în eprubetă un supernatant cremos şi un infranatant clar;
- ultracentrifugarea evidenţiază HLP tip I;
- creşterea nivelului TG, nivelul Col fiind normal;
- activitatea LPL serice nu creşte după injectarea de heparină (LPL este activată natural de către lanţurile de heparan-sulfat ancorate deasemenea pe celulele endoteliale)
- electroforeza apoproteinelor diferenţiază cele 2 tipuri genetice (scăderea LPL sau scăderea apo C II),evidenţiind un nivel normal, respectiv scăzut de apo CII;

Hipercolesterol emia familială este determinată de anularea feed-backului negativ asupra sintezei endogene de col, prin deficienţa receptorilor pentru apo B100.

<u>HLP tip II a (hipercolesterolemia esenţială)</u>

Este o afecţiune transmisă autosomal dominant ce afectează 1/500 dintre persoane, determinată de mutaţii ale genei ce codifică receptorul pentru LDL.

Studierea ADN-ului persoanelor afectate a arătat că pot exista cel puţin 150 de mutaţii alelice grupate în 3 clase :

- receptor negativă – forma cea mai comună, în care produsul genei este nefuncţional
- receptor defectivă – produsul genei are o activitate de 1/10 din cea normală
- defect de internalizare – receptorul leagă normal LDL dar este incapabil să asigure transportul său în interiorul celulei

Scăderea activităţii receptorului LDL are 2 consecinţe :

- blocarea catabolismului LDL
- creşterea sintezei endogene de colesterol, prin anularea mecanismului de feed-back negativ asupra sintezei celulare de Col

Suprasolicitarea căii scavenger de catabolism, face din HLP tip IIa cea mai aterogenă dintre hiperlipoproteinemii.

Nivelul de LDL plasmatic creşte asfel la persoanele homozigote la peste 6-8 ori valoarea normală, proporţional cu deficienţa receptorilor LDL. Creşterea nivelului de LDL are următoarele consecinţe :

- acumularea Col în histiocite cu formarea de xantoame;
- scăderea turn-over-ului plasmatic crează condiţii pentru penetrarea LDL în peretele arterial şi încorporarea sa în celulele spumoase, precum şi pentru modificarea sa oxidativă transformându-se în LDL-oxidat; acestea au potenţial citotoxic pentru celulele endoteliale vasculare, LDL fiind considerată astfel o particolă proaterogenă.

Clinic, afecţiunea se caracterizează prin manifestări de ATS coronariană apărute în decada a 3-4 a de viaţă, însoţită de

Scanned with OKEN Scanner

xantoame tendinoase (cot, genunchi, tendonul lui Achile), xantelasme sau arc cornean, datorită depunerii de Col. în cornee.

Paraclinic :

- aspectul macroscopic al serului este clar
- electroforeza evidenţiază fenotipul IIa, cu intensificarea benzii β
- biochimic – creşterea colesterolemiei cu un nivel normal de TG
- număr redus de receptori pentru LDL pe fibroblaste cutanate sau pe limfocite în cultură
- evidenţiecrea directă a defectului genetic prin reacţia de polimerizare în lanţ (*polimerase chain reaction, PCR)*

O parte din indivizii cu HLP tipul IIa se pot manifesta ca aparţinând tipului de hipercolesterolemie poligenică; 10% din heterozigoţi prezintă o creştere concomitentă a TG şi VLDL, realizând fenotipul IIb.

O hipercolesterolemie manifestată fenotipic ca tipul IIa poate fi determinată şi de deficitul familial de apo B100. Aceasta rezultă din incapacitatea apo B 100 de a lega receptorul specific pentru LDL.

HLP de tip IIb

Caracterizată fenotipic prin creşterea LDL şi VLDL este întâlnită în cadrul :

- hipercolesterolemiei familiale;
- dis-beta-lipoproteinemiei;
- hiperlipidemiei familiale combinate

Aspectul *clinic* împrumută din simptomatologia clinică a tipurilor genetice amintite.

Paraclinic :

- ser opalescent difuz;
- nivele crescute de col. şi TG
- electroforeza : benzile pre – β şi β sunt intense dar distincte

HLP de tip III

HLP tip III este determinată de o deficienţă de catabolizare a IDL şi a particolelor restante rezultate din catabolismul chilomicronilor şi a VLDL, datorită prezenţei unui fenotip E^2/E^2 a apoproteinei E.

Denumită şi disbeta-lipoproteinemia familială, afecţiunea rezultă din acumularea în plasmă a particolelor rezultate din catabolismul parţial al VLDL (IDL) şi al chilomicronilor (rest- chilo).

Acumularea acestor particule care conţin TG şi esteri de Col. rezultă din scăderea captării lor hepatice rpin intermediul apo E. Apoproteina E are un polimorfism genetic exprimat sub trei izoforme E2, E3 şi E4 determinate de alelele respective. Prin combinarea lor rezultă şase genotipuri, dintre care cel mai nociv pentru apariţia fenotipului III este E2. Apoproteina E mediază captarea hepatică a chilomicronilor restanţi şi a IDL datorită afinităţii sale deosebite pentru receptorul LDL şi receptorul pentru chilomicroni restanţi. Apo E2 are o afinitate mai mică pentru receptorul hepatic.

Scanned with OKEN Scanner

Clinic:
- xantoame cutanate;
- ateroscleroză precoce coronariană, pe arterele carotide, aorta abdominală şi arterele periferice.

Paraclinic:
- ser opalescent;
- electroforeză : prezenţa unei benzi b largi, din poziţia pre- β până în poziţia β;
- biochimic: nivel crescut de TG şi Col.
- studierea compoziţiei chimice a fracţiei VLDL obţinute prin ultracentrifugare; în acest caz fracţia VLDL conţine IDL şi chilomicroni restanţi

HLP tip IV este o afecţiune monogenică caracterizată prin scăderea catabolismului VLDL şi prin agravarea sa în condiţii care se însoţesc de exacerbarea hipertrigliceridemiei.

HLP tip IV (hipertrigliceridemia familială)

Este o afecţiune transmisă autosomal dominant rezultând din mutaţii diferite ale unei singure gene. Nu este cunoscută anomalia genetică, dar se presupune ca mecanism de producere scăderea catabolismului VLDL.

Clinic:
- asociere obezitate, DZ, HTA, hiperinsulinism, hiperuricemie;
- exacerbarea hipertrigliceridemiei în prezenţa unor factori precipitanţi : hiperglicemie, consum de alcool, hipotiroidie, contraceptive orale; datorită acestui comportament, acest tip se mai numeşte şi carbohidrat-indus
- ateroscleroză precoce;

Paraclinic:
- ser opalescent difuz;
- nivel crescut de TG;
- bandă pre β intensă

HLP de tip V (hiperlipidemia mixtă)

Afecţiunea se caracterizează atît prin creşterea TG endogene (chilomicroni) cît şi exogene (VLDL).

Acest aspect fenotipic poate fi un stadiu evolutiv al hipertrigliceridemiei familiale, cînd există o serie de condiţii precipitante cum ar fi creşterea nivelului seric al TG. In aceste perioade pacientul poate prezenta xantoame eruptive şi crize de pancreatită acută.

HLP de tip VI

Afecţiunea denumită şi hiperalfalipoproteinemie se caracterizează prin creşterea HDL însoţită de creşterea moderată a colesterolemiei.

Scanned with OKEN Scanner

Fenotipul VI este adesea o afecţiune monogenică, DA, asociată uneori cu consumul de alcool sau de estrogeni.
Este asociată cu creşterea uşoară a longevităţii şi protecţie anti ATS.

HIPERLIPOPROTEINEMII SECUNDARE

Hiperlipoproteinemiile secundare reprezintă un grup heterogen în care tabloul clinic este dominat de boala de bază.

Hiperlipoproteinemia din diabetul zaharat

Diabetul zaharat este o afecţiune complicată cu ATS precoce; la această asociere patogenică contribuie şi HLP.
Deficienţa de insulină sau rezistenţa la insulină poate prroduce creşterea VLDL prin 2 mecanisme :

- scăderea acută şi absolută de insulină se însoţeşte de creşterea sintezei hepatice de VLDL, secundar mobilizării AGL din ţesutul adipos (insulina, prin inhibarea fosfodiesterazei menţine un nivel suficient de AMPc necesar pentru inhibarea lipazei hormon-dependente).
- scăderea cronică a insulinei determină un declin al catabolismului VLDL prin intermediul LPL endoteliale (insulina stimulează sinteza şi transportul extracelular precum şi ancorarea pe lanţurile de heparan-sulfat a LPL)

Diabetul zaharat prezintă un risc atero-gen crescut fiind însoţit de creşterea TG şi a colesterolului. Histologic, macroangiopatia diabe-ică este o ATS.

Clinic, HTG din DZ se manifestă sub 3 forme :

- Clasica HPL diabetică, secundară unei deficienţe cronice de insulină. Nivelul TG creşte progresiv şi este însoţit de xantoame eruptive, hepatomegalie, cetoză.
- Hipertrigliceridemie cu cetoacidoză : mobilizarea AG din ţesutul adipos permite atât creşterea sintezei hepatice de VLDL cât ş formarea de corpi cetonici .
- Hipertrigliceridemie familială la pacienţi diabetici obezi; menţinerea unui nivel crescut de TG, în condiţiile unei glicemii normale terapeutic permite suspiciunea unui defect genetic în metabolismul lipoproteinelor.

Hipercolesterolemia din DZ se explică prin următoarele mecanisme :

- creşterea încorporării acetatului activat în colesterol;
- modificarea oxidativă sau prin glicare a particulelor LDL determină catabolismul preferenţial al LDL pe calea receptorului scavanger în defavoarea celor reglabili, favorizând procesul de ATS şi creşterea sintezei endogene de col.
- apariţia unei apoproteine specifice (apo a) ce se leagă prin punţi disulfurate de apo B100, care de asemenea favorizează sinteza de

Scanned with OKEN Scanner

col, având rol în aterogeneză şi trombogeneză. Ea este asemănătoare cu LDL de care se deosebeşte prin prezenţa apoproteinei (a). Această lipoproteină inhibă fibrinoliza, intrând în competiţie cu plasminogenul pentru legarea de fibrină.

Datorită celor doi factori de risc aterogeni, diabetul zaharat se complică cu macroangiopatie diabetică, care din punct de vedere histologic, este identică cu ateroscleroza.

Hiperlipoproteinemia din alcoolismul cronic

Metabolizarea hepatică a alcoolului necesită obişnuit două sisteme enzimatice: alcool- dehidrogenaza şi acetaldehid- dehidrogenaza, cu formare de acetil- Co A şi de metaboliţi reducători, cu creşterea raportului NADH/ NAD. Acestea au drept consecinţă:

Metabolizarea hepatică a alcoolului determină sinteza endogenă de TG cu risc de steatoză hepatică sau de HLP tip IV.

- scăderea transformării acidului lactic în acid piruvic, ceea ce determină acumularea de acid lactic şi scăderea gluconeogenezei, cu scăderea rezervei de glicogen hepatic şi risc de apariţie a hipoglicemiei;
- scăderea beta-oxidării acizilor graşi cu acumularea lor la nivel hepatic; ei pot fi reesterificaţi cu formare de TG endogene. Dacă aportul proteic este normal atunci sinteza de apoproteine este suficientă pentru a forma VLDL cu apariţia secundară a HLP fenotip IV. Dacă aportul proteic este insuficient atunci TG sunt stocate în hepatocit cu apariţia secundară a steatozei hepatice.

Ingestia de alcool în cantităţi moderate (sub 30 mL zilnic) favorizează sinteza de apo AI, cu creşterea sintezei hepatice de HDL şi scăderea secundară a riscului aterogen. Acest efect totuşi nu justifică utilizarea alcoolului în scop terapeutic.

Hiperlipoproteinemia din boli endocrine

Hipertiroidie

Distiroidia se însoţeşte de alterarea lipidelor serice: hipertiroidia prezintă creşterea TG iar hipotiroidia de creşterea Col.

Hormonii tiroidieni intervin în metabolismul lipidelor sub toate aspectele. Tiroxina activează lipaza hormonodependentă din celula adipoasă, ceea ce favorizează degradarea TG de depozit cu creşterea secundară a acizilor graşi liberi. Aceştia au posibilitatea să fie transportaţi la nivelul hepatocitului pentru a fi reesterificaţi şi transformaţi în TG endogene care pot fi apoi trimise în circulaţia sanguină ca VLDL. Creşterea sintezei hepatice de VLDL determină asocierea fenotipului IV de HLP cu hipertiroidia. Uneori însă hipertrigliceridemia persistă şi după normalizarea nivelului hormonilor tiroidieni. De asemenea, hormonii tiroidieni stimulează catabolismul colesterolului.

Scanned with OKEN Scanner

Hipersecreţiile endocrine de hormoni anti-insulinici se însoţesc în general de lipoliză, mobilizarea TG de depozit şi resinteza de VLDL. Hipercorticismul prezintă şi hipercolesterolemie şi obezitate facio-tronculară.

Hipotiroidia

Scăderea hormonilor tiroidieni se însoţeşte de creşterea tuturor fracţiilor lipidice, dar mai ales de creşterea Col. Aceasta este explicată prin implicarea hormonilor tiroidieni în mai multe căi metabolice din cadrul metabolismului lipoproteinelor:

- sinteza de receptori pentru LDL cu rol în controlul prin feed-back negativ a sintezei endogene de Col
- excreţia de Col prin bilă, atât sub formă solubilizată cât şi transformat în acizi biliari

De aceea, mixedemul se asociază cu hipercolesterolemie, uneori cu hipertrigliceridemie, fenotipurile IIa şi IV de HLP şi cu ATS precoce.

Acromegalia

Se asociază frecvent cu tulburări metabolice de tipul scăderea toleranţei la glucoză şi HLP. STH este un hormon anti-insulinic, favorizând lipoliza cu mobilizarea lipidelor de depozit şi degradarea preferenţială a acizilor graşi ca substrat energetic. De aceea HLP pare secundară hiperinsulinismului sercundar, deficitului de insulină apărut secundar în evoluţia bolii preucm şi efectului lipolitic.

Hipercorticismul

Cortizolul este un hormon anti-insulinic, determinând clasica scădere a toleranţei la glucoză caracteristică bolii Cushing. De asemenea, favorizează transformarea Acetil-CoA în colesterol liber precum şi esterificarea Col. S-au descoperit depozite mari de Col în peretele aortic la bolnavii cu boală Cushing. Lipaza hormono-dependentă din adipocit este activată de cortizol, ceea ce favorizează creşterea acizilor graşi liberi, cu creşterea substratului energetic. Acţiunea catabolizantă proteică, cu intensificarea proceselor de dezaminare a aminoacizilor, determină creşterea cetoacizilor care pot fi transformaţi în acizi graşi; astfel se explică obezitatea paradoxală facio-tronculară.

Feocromocitomul

Criza de feocromocitom se însoţeşte de creşterea nivelului catecolaminelor serice, ceea ce favorizeată degradarea TG de depozit, cu creşterea nivelului acizilor graşi liberi. Totuşi nivelul TG şi a Col este normal pe termen lung.

Hiperlipoproteinemia din stres

Ritmul vieţii moderne a mai introdus un factor aterogen prin apariţia stressului psihic. El se asociază în general şi cu alţi factori hiperlipemianţi şi aterogeni: consumul de cafea, fumatul, sedentarismul, obezitatea, consumul de alcool, patoalimentaţia de obicei excedentară.

Scanned with OKEN Scanner

După concepţia lui Selye, hormonii care asigură substratul endocrin al sindromului reacţional sunt responsabili de tulburările metabolice (catecolamine, cotizol, hormoni tiroidieni). Acţiunea lor explică tabloul metabolic: hiperglicemie cu scăderea toleranţei la glucoză, creşterea acizilor graşi liberi plasmatici, hipercolesterolemie şi hipertrigliceridemie. Aceasta impune o atenţie deosebită pe patologia cardio- vasculară.

Consumul de cafea turcească a fost asociată epidemiologic cu creşterea sintezei de Col, datorită prezenţei *cafestolului,* care nu este însă regăsit în produsul final în cazul preparării la filtru a cafelei. Ceaiul prezintă substanţe antioxidante (flavonoizi), care scad riscul aterogen.

Exerciţiul fizic are un rol benefic antiaterogen deoarece influienţează balanţa energetică, stimulează catabolismul TG prin intensificarea LPL şi scăderea nivelului TG şi a Col.

Hiperlipoproteinemia din patoalimentaţie şi obezitate

Alimentaţia este unul din cei mai importanţi factori reglatori ai metabolismului lipidic.

Patoalimentaţia presupune fie excesul caloric, fie dezechilibrul calitativ alimentar sau ambele în diverse variante. Efectul depinde de predispoziţia genetică şi de tulburările metabolice preexistente.

Patoalimentaţia excedentară este cea mai frecventă cauză de HLP secundară. Pe lîngă efectul hiperlipemiant direct al consumului de lipide saturate, excesul de principii alimentare determină un hiperinsulinism secundar.

Alimentaţia normocalorică dar excesivă în glucide

S-a constatat că dieta bogată în hidraţi de carbon creşte frecvenţa cardiopatiei ischemice. Hiperglicemia stimulează celula beta pancreatică, determinând un hiperinsulinism cronic pentru a normaliza nivelul glicemici. Hiperinsulinismul cronic poate fi considerat un factor de risc cardio-vascular. Deaesmenea, creşterea consumului de glucide creşte sinteza de TG endogene cu creşterea nivelului VLDL.

Alimentaţia normocalorică dar excesiv hiperlipidică

Lipidele saturate din produse animale cresc nivelul Col prin inhibiţia receptorilor pentru LDL în ficat. Deasemenea aceasta se asociază cu hipertrigliceridemie prin creşterea sintezei de TG endogene la nivel hepatic. Acizii graşi polinesaturaţi în forma *trans* (formaţi prin hidrogenare a celor *cis* cu solidificarea lor, de exemplu formarea margarinei) au acelaşi efect de creştere a nivelului Col şi a TG. Acizii graşi polinesaturaţi forma *cis* (ulei vegetal forma lichidă) şi cei mononesaturaţi scad nivelul Col. Se consideră că efectul hipercolesterolemiant a 1 gram de acizi graşi saturaţi poate fi neutralizat de 2 grame de aczi graşi polinesaturaţi. Totuşi nu este justificat acest schimb, deoarece acizii graşi

Scanned with OKEN Scanner

polinesaturaţi sunt susceptibili la peroxidare cu formare secundară de radicali peroxizi, care favorizează cancerogeneza.

Alimentaţia hipercalorică cu obezitate

Este situaţia cea mai frecventă. Mecanismele hiperlipemiante sunt de fapt o sinteză a celor prezentate, cu sublinierea anumitor particularităţi:

- consumul crescut de aminoacizi cuaternari (valina, leucina, izoleucina) stimulează secreţia de insulină, cu apariţia unui hiperinsulinism; deasemenea, aceşti aminoacizi sunt implicaţi şi în dezvoltarea profilului hormonal al obezităţii, deoarece ei stimulează sinteza de STH şi cortizol;
- consumul de zaharuri rafinate participă la accentuarea hiperinsulinismului;
- frecvenţa meselor este invers proporţională cu creşterea masei ţesutului adipos şi cu apariţia obezităţii: un singur prânz hipercaloric stimulează sinteza de TG şi Col la nivel adipocitar şi hepatic.

Apariţia obezităţii creşte riscul dezvoltării HLP şi a ATS, prin următoarele mecanisme:

- creşte mobilizarea TG de depozit din celula adipoasă, cu creşterea nivelului de acizi graşi liberi şi deci sinteza de TG endogene şi de VLDL.
- inhibă LPL ceea ce reduce clearace-ul VLDL, a chilomicronilor şi a IDL contribuind la creşterea TG şi a VLDL şi la scăderea HDL antiaterogene.

Hiperlipoproteinemia din sindromul nefrotic

Sindromul nefrotic (SN) este o glomerulopatie asociată cu creşterea permeabilităţii membranei bazale glomerulare pentru proteine, ceea ce determină proteinurie şi albuminemie. Scăderea presiunii coloid-osmotice se pare că este responsabilă de tulburările metabolismului lipidic, deoarece ea stimulează nespecific ficatul cu sinteză crescută de apoproteine şi de Col., conducând la creşterea nivelului seric a unor fracţii lipoproteice. În general este asociat cu HLP tip II, dar se pot întâlni şi alte tipuri: IV şi chiar III.

S-a mai constatat o scădere a activităţii LPL probabil datorită pierderii sale prin urină sau eliminării urinare de lanţuri heparin-like, care normal sunt activatori naturali ai LPL. Aceasta contribuie la scăderea catabolismului endogen a VLDL. Deasemenea se mai iau în consideraţie lipsa de degradare a lipoproteinelor la nivel renal precum şi tulburări în circuitul endogen ale TG şi al Col.

Scanned with OKEN Scanner

HIPOLIPOPROTEINEMIILE

Hipolipoproteinemiile, afecţiuni caracterizate prin scăderea nivelului plasmatic a lipoproteinelor, au consecinţe la fel de grave asupra metabolismului general ca şi hiperlipoproteinemiile. Ele pot fi de cauză ereditară sau dobândită.

Hipolipoproteinemii ereditare

Deficienţa de LCAT (lecitin colesterol acil transferază)

Este o afecţiune rară, transmisă autosomal recesiv, caracterizată prin scăderea esterificării colesterolului, cu o acumulare consecutivă a excesului de colesterol neesterificat la nivelul plasmei şi a ţesuturilor organismului. Tabloul biochimic relevă un nivel variabil al colesterolului total, dar cu scăderea indexului de esterificare al colesterolului; nivelul VLDL este crescut, iar structura tuturor lipoproteinelor care normal conţin colesterol esterificat este modificată. Clinic afecţiunea se caracterizează prin opacităţi corneene, anemie hemolitică, insuficienţă renală şi ATS precoce.

Abetalipoproteinemia, afecţiune manifestă clinic în perioada copilăriei precoce, transmisă autosomal recesiv, este determinată de un defect ereditar de sinteză a apoproteinei B. Aceasta determină absenţa în plasmă a chilomicronilor, a fracţiilor LDL şi VLDL. Clinic boala se manifestă prin malabsorbţia lipidelor şi a vitaminelor liposolubile, acantocitoză, neuropatie, ataxie şi retinita pigmentosum. Paraclinic nivelele de TG şi Col sunt scăzute.

Boala Tangier (analfalipoproteinemia) este determinată de absenţa HDL ceea ce determină generarea unor resturi de chilomicroni care sunt stocaţi sub formă de esteri de colesterol la nivelul celulelor fagocitare. Clinic, afecţiunea este caracterizată prin hipertrofie amigdaliană, opacităţi corneene, polineuropatie. Deşi există anomalii de stocaj ale lipidelor, afecţiunea nu se însoţeşte de ATS precoce.

Hipolipoproteinemii dobândite

Ele însoţesc de obicei afecţiunile hepatice cronice, prin lipsă de sinteză sau de esterificare a colesterolului, ca o consecinţă a sindromului hepatopriv.

Scanned with OKEN Scanner

TESTE

Întrebări tip complement simplu

1. Apoproteina C II din chilomicroni are următoarele roluri cu EXCEPȚIA:
   A. Clearance-ul hepatic al lipoproteinelor bogate în TG
   B. Cofactor al lipoproteinlipazei endoteliale
   C. Determină clarificarea serului
   D. Solubilizarea trigliceridelor
   E. Clearance-ul plasmatic al lipoproteinelor bogate în TG

2. Alcoolismul cronic se poate însoți de următoarele alterări metabolice cu EXCEPȚIA:
   A. Hiperlipoproteinemie de tip IV
   B. Hipoproteinemie
   C. Hipertrigliceridemie mixtă
   D. Creșterea IDL
   E. Creșterea marcată a HDL

3. Cauzele de ATS precoce la un pacient cu diabet zaharat de tip II sunt:
   A. Creșterea specifică a TG, care sunt factori majori de aterogeneză
   B. Creșterea colesterolului LDL și HDL
   C. Creșterea TG și a colesterolului LDL
   D. Creșterea TG și a colesterolului LDL, cu scăderea fracției HDL
   E. Scăderea degradării chilomicronilor

4. Un pacient hipotiroidian poate avea următorul profil lipidic:
   A. Creșterea specifică a chilomicronilor
   B. Creșterea TG și scăderea colesterolului LDL
   C. Creșterea colesterolului LDL și scăderea colesterolului HDL, cu ATS precoce
   D. Scăderea colesterolului HDL cu ATS precoce
   E. Creșterea TG încorporate în VLDL și IDL

5. Sindromul Cushing este însoțit de hiperlipoproteinemie datorită următoarelor mecanisme, cu o EXCEPȚIE :
   A. Hormonii glucocorticoizi cresc sinteza de colesterol
   B. Cresc lipoliza hormono-dependentă
   C. Scad sinteza și cresc degradarea lipoproteinlipazei
   D. Intensifică transformarea acetil-Co A în colesterol
   E. Au efect anti-insulinic

Scanned with OKEN Scanner

6. Alcoolismul cronic are mai multe consecinţe asupra metabolismului lipidic, cu o singură EXCEPŢIE:
   A. Stimulează lipoliza la nivelul ţesutului adipos
   B. Scade degradarea acizilor graşi la nivel hepatic
   C. Creşte sinteza de apoproteine şi implicit şi de lipoproteine
   D. Creşte cetogeneza
   E. Creşte sinteza de VLDL

7. Sindromul nefrotic se însoţeşte de hiperlipoproteinemie datorită următoarelor mecansime, cu o singură EXCEPŢIE:
   A. Creşte sinteza hepatică de apoproteine
   B. Creşte sinteza hepatică de colesterol
   C. Scade degradarea renală a lipoproteinelor
   D. Scade interconversia sanguină a lipoproteinelor
   E. Scade afinitatea lipoproteinlipazei pentru substratul specific

Întrebări tip complement grupat

La următoarele întrebări răspundeţi după modelul de mai jos:
   A. Dacă afirmaţiile 1, 2 şi 3 sunt corecte
   B. Dacă afirmaţiile 1 şi 3 sunt corecte
   C. Dacă afirmaţiile 2 şi 4 sunt corecte
   D. Dacă numai afirmaţia 4 este corectă
   E. Dacă toate afirmaţiile sunt corecte sau nici o afirmaţie nu este corectă

8. Care din următoarele afirmaţii sunt adevărate :
   1. HDL transportă colesterol de la tesuturi la ficat
   2. Enzima LCAT intrevine în sinteza endogenă a colesterolului
   3. Consumul de glucide creşte sinteza de VLDL
   4. Scăderea HDL-colesterol are efect antiaterogen
   5. Hiperlipoproteinemia de tip IIa se poate datora deficitului de lipoprotein-lipază

9. Care dintre următoarele modificări sunt caracteristice pentru hiperlipoproteinemia de tip IIa:
   1. Creşterea colesterolului cu LDL şi VLDL crescute
   2. Creşterea colesterolului cu LDL normale şi VLDL crescute
   3. Scăderea LDL colesterolului cu HDL colesterol crescut
   4. Creşterea colesterolului cu LDL crescute şi VLDL normale
   5. Colesterol şi trigliceride crescute cu IDL crescute şi LDL normale

Scanned with OKEN Scanner

10. LDL sunt factori aterogeni prin următoarele mecanisme:
1. Transportă colesterolul tisular spre ficat
2. Sunt citotoxice
3. Sunt oxidate şi incorporate în celulele endoteliale prin receptori scavengeri
4. Participă la formarea de celule spumoase prin încorporarea lor în macrofage
5. Conţin mediatori chimici proinflamatori

11. Care dintre următoarele modificări sunt caracteristice pentru hiperlipoproteinemia de tip I:
1. Este determinată de o deficienţă a receptorilor pentru apo B 100
2. Este determinată de un defect de internalizare a acestor receptori
3. Se însoţeşte de ser opalescent difuz la examenul macroscopic
4. Poate fi determinată de un deficit de apo C II
5. Este determinată de un deficit al lipazei adipocitare

<u>Întrebări tip cauză-efect</u>

La întrebările cu DEOARECE răspundeţi după următorul model:

A. Dacă ambele afirmaţii sunt adevărate şi între ele există o relaţie cauză-efect
B. Dacă ambele afirmaţii sunt adevărate, dar între ele nu există relaţie cauză-efect
C. Dacă prima afirmaţie este adevărată, iar a doua este falsă
D. Dacă prima afirmaţie este falsă, iar a doua este adevărată
E. Dacă ambele afirmaţii sunt false

12. Hiperlipoproteinemia de tip III se însoţeşte de creşterea IDL *DEOARECE* aceste lipoproteine sunt catabolizate deficitar.

13. Diabetul zaharat se poate însoţi de creşterea colesterolului *DEOARECE* particulele LDL sunt glicate.

14. Hiperlipoproteinemia de tip II a este asociată cu creşterea colesterolului *DEOARECE* este anulat feed-back-ul negativ asupra sintezei endogene de colesterol.

15. Creşterea apoproteinei AI este asociată cu scăderea riscului aterogen *DEOARECE* apoproteina AI este inclusă în HDL.

Scanned with OKEN Scanner

16. Diabetul zaharat se însoţeşte de creşterea TG DEOARECE deficienţa de insulină determină atât scăderea catabolismul, dar şi creşterea sintezei de TG endogene.

17. Alimentaţia bogată în proteine poate fi o cauză de hiperlipoproteinemie DEOARECE celula β pancreatică este stimulată de hiperproteinemie.

18. Durerile abdominale sunt un simptom a HLP tip I DEOARECE acizii graşi liberi determină lezarea endoteliului vascular.

19. Fenotipul E4/ E4 se asociază cu HLP tip III DEOARECE acest tip de apoproteină este asociat cu scăderea clearance- ului IDL.

20. Hipocolesterolemia din hipoalfalipoproteinemie are un efect antiaterogen DEOARECE hipercolesterolemia favorizează dezvoltarea aterogenezei.

Scanned with OKEN Scanner

Capitolul 11.

FIZIOPATOLOGIA OBEZITĂȚII

DEFINIȚIE

Obezitatea se definește ca un exces de masă grasă care antrenează probleme de sănătate. În practica clinică, estimarea masei grase se realizează prin calculul indicelui de masă corporală (IMC). Acest indice reprezintă raportul dintre greutate (kg) și talia (înălțimea) la pătrat (m^2):

Obezitatea se definește ca un exces de masă grasă care antrenează probleme de sănătate.

$$IMC = G/T^2 \ (kg/m^2)$$

După clasificarea acceptată în acest moment pe plan internațional, la adult obezitatea se definește printr-un IMC > 30kg/m^2 (tabel I). Pornind de la acest nive, se consideră că adipozitatea este excesivă, deoarece ea antrenează o creștere semnificativă a mortalității și morbidității. Această definiție se aplică atât bărbaților, cât și femeilor. Totuși, trebuie reamintit că, în condiții fiziologice, masa grasa este relativ mai importantă la femeie (circa 15-25% din greutatea corporală), decât la bărbat (circa 10-15% din greutatea corporală) și că masa grasă crește cu vârsta la ambele sexe.

Tabel I. Definiția obezității și supraponderii la adult după International Obesity Task Force (1998)

Clasificare	IMC (kg/m2)	Risc
Slab	< 18,5	
Normal	18,5 - 24,9	
Supraponderal	25,0 – 29,9	Moderat crescut
Obezitate	≥ 30,0	Net crescut
Clasa I	30,0 – 34,9	Obezitate moderată
Clasa II	35,0 – 39,9	Obezitate severă
Clasa III	≥ 40,0	Obezitate masivă sau morbidă

La adult obezitatea se definește printr-un IMC > 30 kg/m^2.

La nivel individual, o supraponderе (IMC = 25 – 29,9 kg/m^2) poate fi considerată o problemă medicală, dacă favorizează apariția bolilor metabolice (diabet, dislipidemii), hipertensiunii arteriale sau dacă agravează o boală asociată (ex. boală respiratorie sau osteoarticulară)

Scanned with OKEN Scanner

Adipozitatea abdominală este un important factor de risc metabolic și cardiovascular.

Aceste definiții sunt acceptate la adultul de până la 65 ani. După această vârstă nu există o definiție stabilită pentru obezitate.

Riscul legat de obezitate depinde nu numai de importanța țesutului adipos, dar și de repartiția sa, în special la nivel abdominal, perivisceral. O acumulare de grăsimi la nivelul părții superioare a corpului (*exprimată printr-o creștere* a circumferinței taliei) este un factor de risc metabolic și cardiovascular independent de cantitatea de grăsime. Compartimentul grăsos critic în apariția acestui risc este grăsimea viscerală abdominală, implicată în creșterea colesterolului total, scăderea HDL-colesterolului, prezența hipertensiunii arteriale. Cercetătorii canadieni au dovedit că valori ale circumferința taliei peste 90 cm la femei și peste 100 cm la bărbați sunt definitorii pentru obezitatea abdominală (centrală).

În România, 22% din populație este obeză.

În România, supraponderea și obezitatea au o prevalență foarte mare în populația generală, 53% din populația adultă este supraponderală (IMC>25 kg/m^2) și 22% este obeză.

Mortalitatea generală crește direct proporțional cu gradul obezității, fiind de trei ori mai mare la un IMC >45 kg/m^2 față de cea întâlnită la un IMC de 20 Kg/m^2. Morbiditatea, în special cea vasculară, crește progresiv cu IMC, devenind alarmantă pentru IMC>30 kg/m^2. Această relație este influențată de vârstă, sex și originea etnică, precum și de durata de evoluție a obezității și de importanța câștigului ponderal la vârsta adultă (tabel II)

Tabel II. Riscul relativ al morbidității asociate cu obezitatea

Risc foarte crescut	Risc moderat crescut	Risc ușor crescut
Diabet Litiază veziculară Dislipidemie Insulinoerezistență Dispnee Sindromul apneei de somn	Angină pectorală Hipertensiune arterială Osteoatroză Hiperuricemie și gută	Cancer (de sân la femeile meno-pauzate, de endometru, de colon) Tulburări ale hormonilor sexuali Infertilitate Anomalii fetale Lombalgie Creșterea riscului anestezic

REGLAREA GREUTĂȚII CORPULUI

Balanța energetică

Aportul de energie este dependent de consumul de alimente, la oameni, energia fiind furnizată de grăsimi și glucide. Acestea sunt depozitate în țesuturi (ca trigliceride), respectiv în ficat

Scanned with OKEN Scanner

mușchi (ca glicogen). Depozitele de glicogen sunt limitate, iar din mușchi ele nu pot fi eliberate în circulație pentru utilizarea lor de către alte țesuturi ale organismului. În echilibru cu aportul de energie se află consumul de energie. Acesta poate fi divizat în 3 componenete majore: rata metabolic bazală, efectul termic al alimentelor și energia consumată prin exercițiul fizic.

Rolul hipotalamusului

Mai mulți cercetători au sugerat că depozitele energetice ale organismului sunt reglate printr-un mecanism de *set-point* la nivelul sistemului nervos central. Acest model necesită căi aferente umorale și nervoase care monitorizează depozitele de energie și ingestia recentă de alimente. Semnalele sunt receptionate de hipotalamus, care prin activarea căilor eferente modulează ingestia de alimente (saţietatea) și consumul de energie (fig.1).

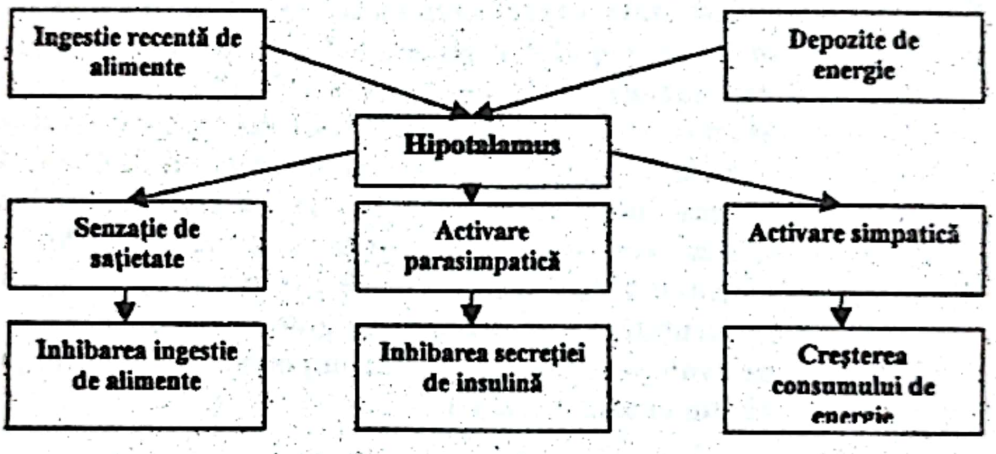


Fig. 1. Model pentru reglarea depozitelor de energie ale organismului de către hipotalamus

Reglarea ingestiei de alimente

Controlul saţietăţii

Semnalele gastrointestinale pot fi inițiate printr-unul din următoarele 3 mecanisme: distensia tractului gastrointestinal (mai ales stomacului), eliberarea de hormoni și efectul nutrimentelor absorbite. Distensia gastrică și intestinală furnizează un feedback negativ prin intermediul *nervului vag*. Dintre hormoni, *colecistokinina* (CCK) are un rol important. Receptorii CCK din antrum mediază constricția pilorică și, astfel, cresc distensia gastrică. Receptorii CCK-B de la nivel cerbral permit acțiunea directă asupra centrilor de control ai apetitului. La șobolanii flămânzi, injecțiile intraperitoneale cu

Scanned with OKEN Scanner

Controlul sațietății se realizează prin intermediul nervului vag, colecistokininei, insulinei, nutrimentelor, CRH, calcitoninei, somatostatinei, glucagonului, sistemului nervos simpatic (b_2 receptorii periferici).

CCK scad ingestia de alimente, iar la maimuțe produc respingerea hranei.

La om administrarea de CCK antrenează anorexie fără a induce efecte generale majore.

Insulina este cel de-al doilea hormon important care intervine în realizarea sațietății. Secreția de insulină de la nivelul celulelor β pancreatice este direct influențată de glicemie și este modulată de diferiți hormoni digestivi, de tonusul adrenergic și de nivelele circulante ale unor aminoacizi. Efectele alimentare ale insulinei au fost lung timp subiect de controverse. Creșterea în greutate după instaurarea insulinoterapiei este certă, dar mecanismele rămân încă în discuție (retenție hidrică, stimularea anabolismului). În urma acestei observații, s-ar putea crede că insulina este un hormon orexigen. Numeroase studii au combătut această ipoteză. La nivel central insulina este concentrată în mod activ, posedă receptori centrali specifici și, în absența hipoglicemiei, administrarea sa, chiar și periferică, induce o anorexie relativă. Acest efect pare mediat prin inhibarea sintezei de neuropeptid Y (NPY). La șobolanul mutant "Zucker" lipsa acestei inhibiții ar putea explica prezența hiperfagiei, care contribuie la obezitatea determinată genetic la acest animal.

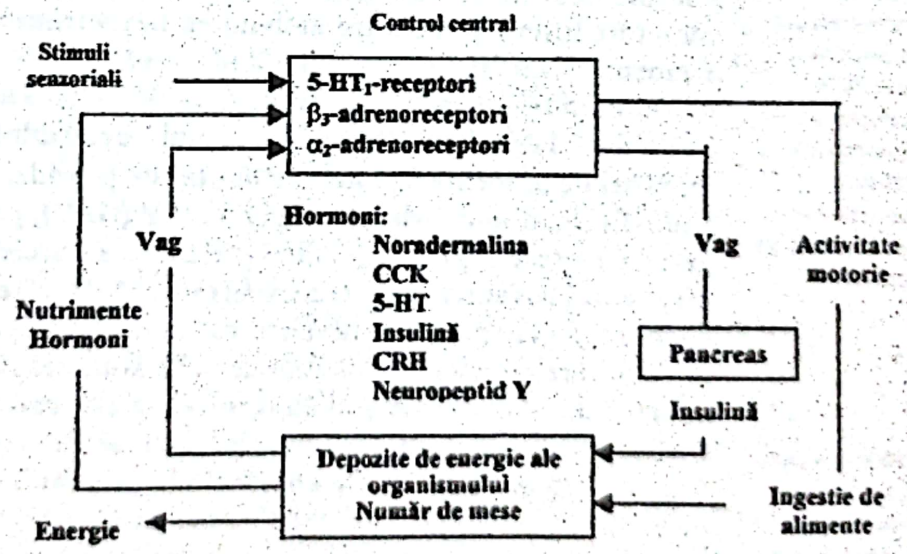


Fig. 2. Model pentru echilibrul nutrimentelor

Diferite nutrimente pot influența comportamentul alimentar prin mecanisme care încă nu sunt bine cunoscute. La animalele de experiență, glucoza, acizii grași și lactatul au fost demonstrate ca fiind modulatori ai ingestiei de alimente. Multe peptide cum ar fi calcitonina, somatostatina, CRH și glucagonul

Scanned with OKEN Scanner

suprimă alimentarea după administrarea lor la nivel cerebroventricular (fig.2).

Stimularea receptorilor β_2 adrenergici periferici determină supresia senzației de foame.

Tonusul nervos simpatic și activarea sistemului nervos simpatic (SNS) influențează controlul ingestiei de alimente. Diferite studii au sugerat că o creștere a influenței SNS inhibă ingestia de alimente. Un asemenea mecanism implică stimularea receptorilor β_2 adrenergici periferici. Această supoziție se bazează pe relația puternică observată între supresia postprandială a senzației de foame și răspunsul noradrenergic indus de prânz. Pe de altă parte, utilizarea unui agonist β_2 a condus la o pierdere semnificativă în greutate. Această acțiune ar putea fi explicată atât prin efectul asupra consumului energetic de repaus, cât și prin efectul de stimulare a receptorilor periferici, care determină scăderea ingestiei de alimente.

Controlul apetitului (numărului de mese)

Inducerea ingestiei de alimente este determinată de activarea receptorilor β_2 din nucleul paraventricular al hipotalamusului (PVN). Neuropeptidul Y, peptidul YY, galanina, βendorfinele cresc ingestia de alimente.

Există mecanisme eficiente de control al numărului de mese. Inducerea ingestiei de alimente este determinată de activarea receptorilor α_2 din nucleul paraventricular al hipotalamusului (PVN). Momentul alimentării spontane coincide cu creșterea nivelelor de noradrenalină de la nivelul PVN și cu creșterea densității receptorilor adrenergici α_2. De asemenea, PVN conține neuroni glucosenzitivi și, astfel, ar putea reprezenta un punct de interacțiune între activitatea neurotransmițătorilor și statusul metabolic permițând reglarea energetică. Noradrenalina, serotonina și dopamina acționând la nivelul nucleului lateral al hipotalamusului determină inhibarea ingestiei de alimente. Un număr limitat de peptide, incluzând β-endorfinele, dinorfinele, neuropeptidul Y (NPY), peptidul YY și galanina cresc ingestia de alimente după administrarea lor la nivel cerebroventricular. Dintre acestea, NPY este un puternic agent orexigen, ale cărui nivele cresc la nivelul hipotalamusului în condițiile restricției alimentare. NPY stimulează preferențial aportul de glucide. La șobolani, nivelele crescute de NPY din timpul postului, sunt readuse la normal de către insulină. Această reglare pare să fie anormală la șobolanii obezi, la care nivelele hipotalamice de NPY sunt mai mari atunci când animale sunt alimentate și nu revin la normal prin administrare de insulină. Nivelele crescute de NPY hipotalamic la șobolanii obezi ar putea fi în legătură și cu scăderea specifică a utilizării glucozei de către creier observată la aceste animale.

Noradrenalina, serotonina și dopamina determină inhibarea ingestiei de alimente, acționând la nivelul nucleului lateral al hipotalamusului.

Galanina (GAL) este un neuropeptid care are ca efecte principale stimularea secreției de somatotrop, de gonadotropine și de prolactină, precum și reducerea secreției de adrenocorticotropină (ACTH). Administrată la nivelul

Scanned with OKEN Scanner

nucleului paraventricular hipotalamic, GAL induce o creştere a aportului alimentar, în special în ceea ce priveşte consumul de lipide.

Corticosteroizii cresc sensibilitatea β- receptorilor. Leptina are acţiune anorexigenă, prin scăderea secreţiei de NPY.

Mecanismele hormonale sunt, de asemenea, importante în controlul numărului de mese. *Corticosteroizii* circulanţi influenţează sensibilitatea receptorilor adrenergici α_2, iar *noradrenalina* şi *serotonina* acţionează antagonic în eliberarea hormonului eliberator al corticotropinei (CRH).

Leptina, hormon produs de ţesutul adipos, este un puternic factor anorexigen care îşi exercită acţiune sa la nivelul hipotalamusului, diminuând nivelele de NPY şi, în consecinţă, ingestia de alimente. Secreţia de leptină este stimulată de insulină şi glucocorticoizi, iar nivelele serice de leptină sunt direct proporţionale cu cantitatea de ţesut adipos.

Reglarea consumului de energie

Consumul total de energie constă în consumul energetic de repaus şi cel din timpul activităţilor fizice (ex. plimbare). Consumul energetic de repaus are 3 componente:

- Rata metabolică bazală (70%)
- Efectul termic al alimentelor (10%)
- Activitatea fizică spontană (ex. mişcări de tip nervos) (20%)

Metabolismul bazal reprezintă cheltuiala energetică necesară menţinerii funcţiilor vitale.

Metabolismul bazal reprezintă cheltuiala energetică indispensabilă menţinerii funcţiilor vitale (activitate nervoasă, cardiacă, musculară, secretorie, osmotică). Această cheltuială bazală, înregistrată şi în condiţii de repaus absolut, se explică prin faptul că celule au un mecanism biochimic care nu se opreşte niciodată. Metabolismul bazal este determinat în primul rând de masa slabă a organismului (masa musculară şi organele parenchimatoase). Menţinerea constantă a temperaturii corpului este dependentă de arderile care au loc în ţesutul adipos brun. La acest nivel, prezenţa proteinei mitocondriale denumită termogenină, realizează o decuplare a fosforilării oxidative care permite eliberarea ("disiparea" în mediul din jur) energiei produse sub formă de căldură. Stimularea acestui ţesut se face pe calea sistemului nervos simpatic (SNS).

Efectul termogenic al alimentelor reprezintă costurile digestiei şi absorbţiei alimentelor.

Efectul termogenic al alimentelor (numit şi "acţiune dinamică specifică") reprezintă costurile digestiei şi absorbţiei alimentelor, precum şi al activării sistemului nervos vegetativ din perioada actului alimentării. Surplusul energetic necesar digestiei, absorbţiei şi metabolizării alimentelor pentru un prânz obişnuit este apreciat la 20-30% din metabolismul bazal. În cadrul acestui consum, circa 10% reprezintă consumul energetic necesar transformării şi refacerii stocurilor energetice.

Scanned with OKEN Scanner

Efectul termic al efortului este componenta cea mai variabilă a cheltuielilor energetice. Cuantificarea activităților fizice, ca și cea a aportului alimentar, este dificilă și supusă erorilor.

Sistemul nervos simpatic (SNS) este un reglator important al consumului de energie. SNS este implicat atât în rata metabolismului bazal, cât și în efectul termogenic al alimentelor. Efectul SNS asupra consumului de energie la oameni pare să fie mediat pe calea stimulării β-adrenoreceptorilor în țesuturile țintă. Răspunsul termogenic la alimente este activat de semnalele eferente simpatice care activează β_3-adrenoreceptorii. Totuși, mecanismul exact prin care SNS influențează consumul de energie nu este pe deplin elucidat. Există indicii că conținutul alimentar în glucide și răspunsul insulinic la ingestia de alimente ar juca un rol. Astfel, rata metabolică bazală este ușor mai crescută la pacienții cu un consum de glucide (concomitent cu o creștere a noradrenalinei). Pe de altă parte, în condiții de hiperinsulinism, există atât o ușoară creștere a ratei metabolismului bazal și o puternică creștere a activității simpatice.

Sistemul nervos simpatic reglează atât rata metabolismului bazal, cât și efectul termogenic al alimentelor.

<u>Răspunsul SNS la modificările energetice</u>

SNS are un rol important în adaptarea proceselor metabolice ale organismului. Astfel, la indivizi normali, în condiții de supraalimentare, turnoverul noradrenalinei crește foarte mult, pe când la persoanele obeze turnoverul noradrenalinei nu se modifică prea mult, ceea ce sugerează incapacitatea SNS de adaptare la schimbări în ingestia de energie la aceste persoane.

III. ETIOPATOGENIA OBEZITĂȚII

Genetica obezității

Studii recente evidențiază că 40% din etiologia obezității este moștenită. Factorul genetic joacă un rol mai important în dezvoltatrea obezității centrale, decât în dezvoltarea obezității dispuse în parte inferioară a corpului. Se presupune că o singură genă, încă neidentificată, controlează obezitatea morbidă (definită ca un IMC >40 kg/m2), dar mai multe gene sunt implicate în controlul adipozității.

<u>Studiile pe familii și gemeni</u>

Studiile pe familii arată o corelație clară între greutatea corporală a părinților și cea a copiilor. Corelația dintre frați este încă și mai mare. Aceste observații sugerează că factorii gentici joacă un rol important în dezvoltatrea obezității, deși participă, de asemenea, și mediul înconjurător.

Scanned with OKEN Scanner

La gemenii monozigoți, IMC este aproape identic, indicând un înalt control genetic al greutății. De asemenea, tendința de a acumula grăsimi la nivel visceral este puternic corelată la gemenii monozigoți, ceea ce sugerează că depoziția viscerală a grăsimilor este controlată genetic.

Factorii genetici sunt în mod primar responsabili de greutatea corporală, iar mediul familial are o mică influență asupra greutății.

Studiile privind incidența obezității la copii adpotați au arăta clar că IMC al adultului adoptat corelează cu cel al părinților biologici. Aceste studii indică că factorii genetici sunt în mod primar responsabili de greuatea corporală, iar mediul familial are o mică influență asupra greutății.

Genele obezității

Se bănuește că ar exista o genă recesivă majoră responsabilă pentru dezvoltarea obezității. Multe gene au fost investigate, deoarece ele prezintă corelații cu IMC și obezitatea. Unele dintre aceste gene au fost legate de obezitate la modele animale, dar recent un omolog al genei *ob* de la șoarece a fost identificat și carcaterizat și la om. Se pare, totuși, că mai multe gene sunt implicate în controlul obezității la om.

Creșterea activității lipoproteinlipazei din țesutul adipos
Anomaliile pompei de sodiu
Diminuarea turnoverului proteinelor
Alterarea termogenzei
Anomaliile țesutului adipos brun
Alterarea sistemului simpatic și parasimpatic
Hiperinsulinismul reacțional
Creșterea fazei cefalice a insulino-secreției
Hipercorticismul
Hiper sau hipogonadismul
Transportul de glucoză
Factorul de necroză tumoral α(TNFα)

Mai multe gene sunt implicate în patogenia obezității la om, gene care realizează un avantaj de supraviețuire în condiții de restricție alimentară.

În 1962, James Neel a folosit termenul de "genotipul *prosperității*" ('*thrifty genotype*') pentru a descrie factorii care ar realiza un avantaj de supraviețuire în vremuri de privațiune, prin creșterea depozitelor de grăsime. În condiții de abundență, genotipul prosperității ar pute conduce la dezvoltarea obezității. Acest gemotip nu a fost pe deplin caracterizat, dar ar putea fi implicate genele care influențează rezistența la insulină.

Influența mediului

Interacțiunea dintre gene și mediu face și mai dificilă studierea implicării factorilor genetici. Indienii Pima din Arizona au cea mai înaltă incidență a obezității și diabetului din lume. La vârsta de 35 ani, circa 50% vor dezvolta diabet de tip II. O altă populație

Scanned with OKEN Scanner

de indieni Pima care locuiesc în Mexic, sunt genetic similar, dar au trăit în condiții de mediu diferite. Indienii Pima din Mexic au un IMC semnificativ mai scăzut decât perechile lor din Arizona, aceste diferențe putând fi atribuite mai degrabă mediului, decât factorilor genetici.

DEZECHILIBRUL BALANȚEI ENERGETICE

Depozitele de energia din *organism sunt* dependente de echilibrul dintre aportul de energie și consumul de energie. Pentru reglarea balanței energetice, organismul controlează mai strict rația de glucide decât cea de lipide. Lipidele nu por fi transformate în glucide la om, și în practică, glucidele nu sunt depozitate ca grăsimi, deoarece acest mod de utilizare a energiei nu este eficient. Echilibrul energetic este mult mai complicat decât o egalitate între caloriile care intră și caloriile care ies.

Tulburarea ingestiei de alimente

Leziunile experimentale la nivelul hipotalamusului producând obezitatea sunt asociate cu o creștere a activității vagale și o creștere a secreției de insulină. Din contra, obezitatea se caracterizează printr-o scădere a activității simpatice.

Creșterea nivelelor de insulină este caracteristică pentru obezitate. Aceasta ar putea fi în principal o reflectare a cantităților mari de nutrimente ingerate, dar, pe de altă parte, insulina este importantă pentru stocarea nutrimentelor sub formă de grăsime. Hormonii glucocorticoizi sunt și ei implicați în mecanismul de control al numărului de mese. Insuficiența adrenală (boala Addison) este asociată cu slăbire accentuată, în timp ce excesul de cortizol (sindromul Cushing) este asociat cu obezitate. Un alt hormon implicat este hormonul de creștere. La persoanele obeze, hormonul de creștere este scăzut și nu răspunde la stimuli. Hormonul de creștere acționează prin creșterea ratei metabolismului bazal și favorizarea utilizării acizilor grași liberi în locul glucozei.

Obezitatea este asociată cu o creștere a activității vagale și o creștere a secreției de insulină. Din contra, în obezitate, activitatea sistemului nervos simpatic este scăzută.

Defectul primar care să explice toate aceste anomalii este o hipersensibilitate a axului hipotalamo-hipofizo-adrenal (HHA) (fig.3). Studiile clinice care au testat sensibilitarea axului HHA la persoanele obeze au pus în evidență o creștere a responsivității glandei adrenale, hipofizei și hipotalamusului. Pacienții cu obezitate centrală au frecvent o creștere secreției de cortizol, acompaniată de o scădere a hormonului de creștere și a hormonilor sexuali. Această combinație de anomalii hormonale afectează atât distribuția țesutului adipos, cât și dezvoltarea insulinorezistenței.

Scanned with OKEN Scanner

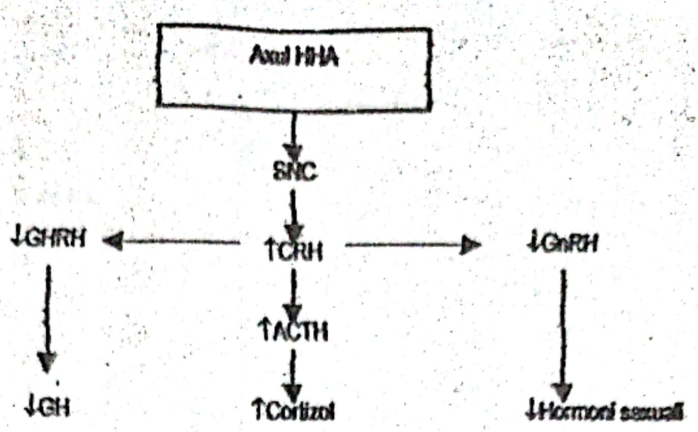


Fig.3. Influența axului hipotalamo-hipofizo-adrenal asupra altor hormoni

Pacienții cu obezitate centrală au frecvent o creștere secreției de cortizol; acompaniată de o scădere a hormonului de creștere și a hormonilor sexuali.

Stimularea axului HHA duce la creșterea hormonului de eliberare a corticotropinei (corticotrophin releasing hormone – CRH), care prin efectele sale la nivelul axului hipotalamo-gonadal, determină modificări în eliberarea hormonilor sexuali.

La femeile cu obezitate centrală, aceste anomalii se caracterizează prin creșterea nivelelor de androgeni și scăderea nivelelor de progesteron. Aceasta poate duce la tulburări de ciclu menstrual și la infertilitate. La bărbați, obezitatea se asociază cu scăderea nivelelor de testosteron (fig.5).

Acest punct de vedere etiologic al rolului central al hipotalamusului în dezvoltarea obezității a fost recent întărit prin descoperirea neuropeptidului Y (NPY) și leptinei.

Leptina, hormon secretat de țesutul adipos, interacționează cu neuronii NPY, conducând la scăderea NPY, și astfel la *hipofagie*.

Nivele crescute de NPY au fost puse în evidență la mai multe modele animale de obezitate. Principalele efecte ale NPY, rezultate prin experimentele pe animale, sunt creșterea ingestiei de alimente, creșterea insulinemiei bazale și induse de substrat, creșterea glucocorticoizilor în condiții bazale și de stres.

Leptina este produsă și secretată de țesutul adipos. La șoarecii *ob/ob*, gena *ob* a fost supusă mutației și nu mai este capabilă să producă leptină. Șoarecii *ob/ob* dezvoltă obezitate, dar revin la normal după injectarea intraperitoneală de leptină. Leptina pare să acționeze, la aceste animale, ca un semnal, de la nivelul adipocitelor, care informează creierul, prin receptorii leptinici din hipotalamus, despre cantitatea de grăsime. Leptina pare să interacționeze cu neuronii NPY ai nucleului arcuat, conducând la scăderea NPY, și ca urmare la hipofagie (fig.4). Spre deosebire de animalele *ob/ob*, șoarecii *db/db*, care prezintă aceleași modificări metabolice ca și cei *ob/ob*, au nivele crescute de leptină. La aceste animale a fost pusă în evidență o mutație a genei receptorului leptinic din hipotalamus.

Scanned with OKEN Scanner

Nivelele de leptină sunt crescute în obezitate, proporțional cu IMC. S-a sugerat că obezitatea umană este produsă printr-o rezistență la leptină.

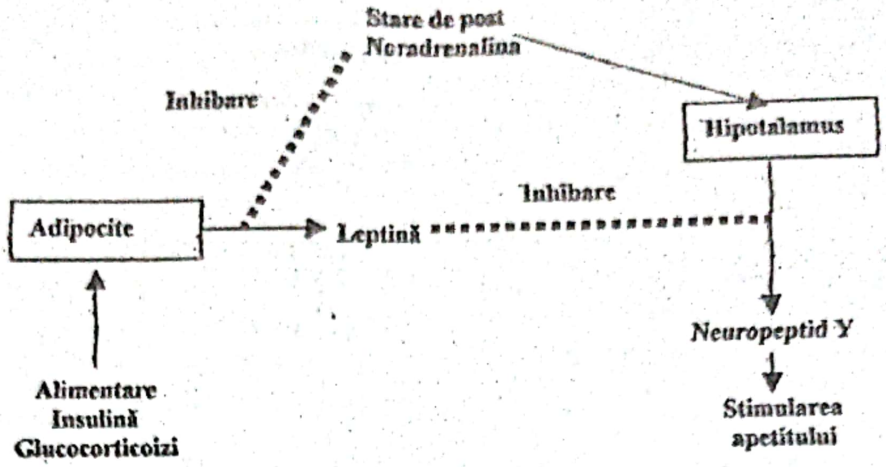


Fig. 4. Rolul leptinei în relație cu funcția hipotalamică

Totuși, la om rolul precis al leptinei rămâne nesigur. Nivelele circulante de leptină sunt pozitiv corelate cu IMC, deci sunt crescute în obezitate. A fost sugerat că obezitatea umană ar putea fi produsă, ca și la șoarecii db/db, printr-o rezistență la leptină, care se intensifică odată cu progresia obezității.

Dezvoltarea obezității centrale

Cortizolul și insulina reglează acumularea de lipide, pe când hormonul de creștere și testosteronul relgează mobilizarea lipidelor.

Creșterea nivelelor de cortizol, ca răspuns la stimularea axului HHA, împreună cu creșterea insulinei, determină acumularea de lipide. Cortizolul promovează obezitatea centrală prin creșterea activității lipopr. tinlipazei la nivelul țesutului adipos central.

Scăderea nivelelor de testosteron și de hormon de creștere ar duce la scăderea eficienței mobilizării lipidelor, care contribuie indirect la acumularea grăsimilor. Aceste modificări în acumularea lipidelor se produc predominant la nivelul țesutului adipos central comparativ cu țesutul adipos subcutanat. Explicația pentru această diferență ar putea fi furnizată de faptul că țesutul adipos central are:

- **mai multe celule pe unitate de masă**
- **mai mult flux sanguin**
- **mai mulți receptori pentru glucocorticoizi**
- **mai mulți (probabil) receptori pentru androgeni**

Scanned with OKEN Scanner

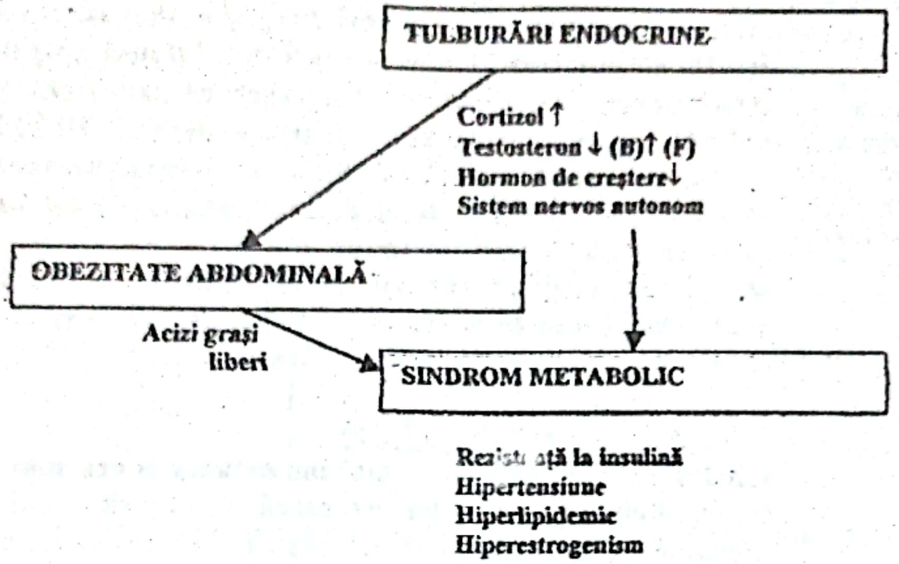


Fig.5. Relația dintre anomaliile endocrine, obezitate și sindromul metabolic

Tulburarea consumului de energie

Factorii care contribuie la dezvoltarea obezității includ: o rată metabolică scăzută, o scădere a termogenezei, o diminuare a activității fizice.

1. Modificarea ratei bazale

Rata metabolică bazală (RMB) *prezintă o ușoară scădere la persoanele obeze. Scăderea RMB pare a fi în strânsă relație cu scăderea activității SNS.*

Rata metabolică bazală (RMB) reprezintă 50-80% din consumul zilnic de energie și variază foarte mult între diferiți indivizi. Multe din aceste modificări sunt în legătură cu cantitatea de masă slabă, masă grasă, vârstă și sex. Masa slabă este cele mai ades crescută în termeni absoluți la pacienții obezi, întrucât și masa musculară a acestora este mai mare. Pentru acest motiv, calculată pentru masa slabă, RMB este fie normală, fie ușor scăzută. O scădere minimă însă a metabolismului bazal poate duce în timp la un câștig ponderal apreciabil. De asemenea, s-a observat că există o puternică determinare genetică a RMB. Indieni Pima sunt un grup etnic cu o puternică predispoziție pentru obezitate. Studiile au remarcat că, comparativ cu caucazienii (rasa albă), indienii Pima au o activitate scăzută a SNS, ceea ce susține ideea că multe tipuri de obezitate sunt determinate de o scădere a activității simpatice. O varietate de receptori β_3 adrenergici, care sunt slab corelați cu RMB, prezintă o prevalență crescută la indienii Pima.

Scanned with OKEN Scanner

2. Modificarea termogenezei

În obezitate, scăderea efectului termogenic al alimentelor a fost atribuit unei activități simpatice scăzute în țesutul adipos.

În obezitate s-a observat că efectul termogenic al alimentelor este scăzut, fapt atribuit unei activități simpatice scăzute în țesutul adipos, care în unele cazuri se datorează unei mutații în transcrierea receptorilor β-adrenergici adipocitari. Acest defect, care poate permite un câștig ponderal de 10-20 kg în 10-15 ani este prezent la circa 15 % din persoanele obeze. El nu este însă un defect obligatoriu sau absolut, fiind în schimb prezent și la unele persoane normoponderale. Se pare că stimularea cheltuielilor energetice indusă de insulină este subnormală atât la obezul nediabetic, cât mai ales la obezul a cărui toleranță la glucoză este scăzută.

3. Modificarea activității fizice

Cheltuiala energetică cea mai importantă și cea mai variabilă interindividual este cea necesară efectuării unui travaliu mecanic (contracție musculară). În cazul obezității, între cheltuiala energetică și aportul energetic există un dezechilibru datorat fie scăderii cheltuielilor de energie, fie creșterii aportului alimentar.

C. Macronutrimentele

Energia este eliberată în principal prin oxidarea acizilor grași liberi și glucidelor. Echilibrul macronutrimentelor este realizat atunci când cantitatea de grăsimi, de glucide și de proteine introduse în organism corespunde cu utilizarea acestor macronutrimente de către organism. În condiții obișnuite, totuși, se produc perturbări ale balanței macronutrimentelor. Balanța grăsimilor este cel mai vulnerabil component al echilibrului macronutrimentelor, mai ales în condiții în care predomină supraalimentarea și sedentarismul.

Metabolismul lipidelor

Tulburarea metabolismului lipidelor reprezintă un factor important în patogenia obezității.

Oxidarea acizilor grași furnizează mai multă energie decât oxidarea glucidelor. Dezvoltarea obezității reflectă o mare diversitate în metabolismul lipidelor. La o extremă, există un metabolism normal asociat cu o ingestie exagerată de lipide și, la altă extremă, un defect în metabolizarea grăsimilor combinat cu o ingestie normală de lipide. Multe studii au confirmat că tulburarea metabolismului lipidic reprezintă principalul factor în dezvoltarea obezității.

Vulnerabilitatea balanței grăsimilor în comparație cu balanțele glucidelor sau proteinelor, poate fi parțial explicată prin factori metabolici și nutriționali. Lipidele au un potențial scăzut de sațietate, sunt incapabile să promoveze o creștere a propriei oxidări, au o mare densitate energetică și nu prezentă căi

Scanned with OKEN Scanner

metabolice pentru transferul excesului substanțial rezulatat prin ingestie. Incapacitatea de a regla adecvat balanța grăsimilor poate joaca un rol important în dezvoltarea obezității.

Tabel III. Procentul de energie provenit din oxidarea grăsimilor, calculat din coeficientul respirator

Coeficient respirator (RQ)	Oxidarea grăsimilor (%)	Energia provenită din grăsimi (%)
1,00	0	0
0,98	5	11
0,90	11	29
0,85	20	45
0,80	33	62
0,75	54	79

La persoanele obeze s-a observat o scădere a oxidării lipidelor. Scăderea activității SNS, în obezitate, ar putea explica această tulburare a metabolismului lipidic.

Balanța grăsimilor pare să aibă cea mai mare dependență de SNS. Stimularea simpatică produce o creștere substanțială a oxidării lipidelor și doar o ușoară creștere a oxidării glucidelor și proteinelor. Aceasta sugerează că dintre macronutrimente, lipidele sunt cele mai sensibile la stimularea simpatică.

La persoanele obeze s-a observat o scădere a oxidării lipidelor. De asemenea, oxidarea lipidelor ca răspuns la o dietă bogată în lipide este scăzută la obezi. Utilizarea scăzută a lipidelor de către mușchii scheletici a fost observată, de asemenea, la persoanele obeze.

Coeficientul respirator (RQ) (tabel III) este măsura raportului dintre dioxidul de carbon produs și oxigenul consumat. RQ poate fi măsurat pentru întregul organism, permițând estimarea amestecului de substrat care a fost oxidat. În mod normal, RQ de repaus/24h este între 0,8 – 0,85, indicând că aproximativ 40% din totalul energiei necesare este derivat din metabolismul grăsimilor. S-a observat că indivizii cu un RQ crescut, ceea ce semnifică o scădere a oxidării lipidelor, sunt mult mai predispuși câștigului ponderal de-a lungul anilor.

Metabolismul glucidelor

Glucidele sunt importante în menținerea funcției cerebrale, astfel că, menținerea balanței glucidelor este vitală. Depozitele de glucide sunt mici și conversia glucidelor în grăsimi costă mult organismul. Excesul de glucide furnizat de o dietă bogată în hidrocarbonați este depozitat în special în mușchi și ficat. Depozitele de glicogen sunt acompaniate de retenție de apă. Scăderea rapidă în greutate se produce în primul rând prin pierdere de apă, pe măsură ce depozitele de glicogen sunt mobilizate pentru a furniza energia necesară. Astfel, pierderile rapide de greutate conduc mai mult la pierdere de țesut non-

Scanned with OKEN Scanner

grăsos, de cât de țesut grăsos. Pierderea de țesut grăsos este mai bine obținută lent, prin pierderea ponderală treptată.

D. Preadipocitele și diferențierea țesutului adipos

Hiperplazia țesutului adipos, din preadipocite, necesită prezența hormonilor adipogenici: glucocorticoizi, prostacicline, IGF și insulină.

La om dezvoltarea țesutului adipos alb se produce în special după naștere, invers decât țesutul grăsos brun care se formează *in utero* și care involuează foarte rapid la nou-născut. Ca și la animal, o hiperplazie a țesutului adipos rămâne posibilă la vârsta adultă și achiziția de noi celule adipoase apare ca un proces în principal ireversibil. Țesutul adipos conține celule dormante capabile să se diferențieze *in vitro* în adipocite. Procesul de diferențiere necesită un număr limitat de hormoni adipogenici (glucocorticoizi, prostacicline, IGF-I și insulină). În preadipocite, ca și în adipocite, glucocorticoizii joacă un rol important în reglarea presiei a numeroase gene și în creșterea producției de prostacicline care acționează prin efecte intracrine/autocrine/paracrine. Acizii grași și diverși metaboliți (inclusiv prostaciclinile) favorizează diferențierea adipocitară prin intermediul receptorilor nucleari activați prin proliferatorii peroxizomilor (peroxisome proliferator-activated receptors – PPARs). PPARs modulează expresia genelor care codifică enzimele și proteinele intervenind în acumularea de trigliceride. Rezultatele obținute *in vitro* subliniază importanța axului HHA , precum și a alimentației prea bogate în lipide, în dezvoltarea excedentară a țesutului adipos.

E. Dinamica câștigului în greutate

Câștigul în greutate se divide în 3 faze:

- *Faza statică pre-obeză*
- Faza dinamică
- Faza statică obeză

În timpul fazei statice pre-obeze, aportul de energie este în echilibru cu consumul de energie, iar greutatea rămâne constantă

În timpul fazei dinamice, aportul de energie, în special de grăsimi, depășește consumul. Excesul de enrgie este stocat sub formă de țesut adipos, conducând la creșterea greutății. Oscilații ale greutății se produc în această fază, care poate dura mai mulți ani. Diferența dintre aportul de energie și consumul de energiediminuă progresiv datorită creșterii masei slabe și ,astfel, crește și consumul de energie. Între 2/3 și 3/4 din greutatea câștigată în timpul fazei dinamice este compusă din grăsime.

Când aportul de energie și consumul de energie se egalizează, se atinge faza statică obeză. Greutatea este, iarăși, menținută la un nivel constant, deși acum este mai mare decât în timpul fazei statice pre-obeze.

Scanned with OKEN Scanner

F. Cauzele dezechilibrului energetic

Apariția unui dezechilibru între aportul și consumul de energie conduce la obezitate. Mai mulți factori de mediu sau de comportament, asociați cu factorii genetici, pot contribui la apariția acestui dezechilibru.

Aportul caloric, consumul de lipide, aportul de alimente în afara meselor, tulburările de comportament alimentar, consumul de alcool și schimbările rapide ale obiceiurilor alimentare, sunt factori alimentari implicați în patogenia obezității.

Alimentația

Nivelul aportului energetic, compoziția în macronutrimente și tulburările de comportament alimentar sunt principalii factori implicați în obezitate.

Următoarele aspecte pot fi reținute:

- Nivelul caloric susceptibil de a conduce la câștigul în greutate variază considerabil de la un individ la altul. Se vorbește de inegalitatea indivizilor de a deveni obezi
- Consumul de lipide conribuie de manieră predominantă la creșterea aportului caloric, deaorece alimentele bogate în grăsimi sunt mai calorice decât celelalte macronutrimente. O densitate calorică crescută asociată cu un consum alimentar rapid conduc la dezvoltatarea obezității. Efectele lipidele sunt mai marcate la acele persoane care au o capacitate scăzută de a oxida lipidele , ceeaa ce favorizează depunerea lipidelor ingerate.
- Destructurarea ritmurilor alimentare și aportul de alimente în afara meselor contribuie, într-o mare măsură, la creșterea aporturilor calorice. Într-un număr de cazuri, reducerea aporturilor alimentare extra-prandiale ar putea fi suficiente pentru echilibarea bilanțului energetic.
- Tulburările de comportament alimentar sunt mai fercvente la subiecții obezi decât la subiecții nonobezi. Este vorba de ingestii alimentare impulsive (îndopare – "binge")
- Alcolul pare să favorizeze la unii indivizi câștigul în greutate prin aportul său energetic, efectele sale asupra lipidelor și asupra impulsivității, în special alimentare
- Schimbările rapide ale obiceiurilor alimentare la populațiile migrante favorizează dezvoltarea obezității.

Activitatea fizică și consumul de energie

Sedentarismul favorizează câștigul în greutate și obezitatea. Păstrarea masei slabe prin exercițiu este singurul mijloc disponibil de a limita scăderea consumului de energie din repaus odată cu vârsta. Consumul de energie cotidian al unui individ sedentar în vârstă poate fi mai scăzut cu circa 700 Cal/zi comparativ cu al unui tânăr activ, datorită scăderii masei slabe odată cu vârsta.

Scanned with OKEN Scanner

Factorii genetici

Gradul de ereditate a adipozității este estimat la 25 – 40%, iar cel de obezitate abdominală la 50%. Obezitatea este o afecțiune multigenică, cu excepția câtorva czuri excepționale de anomalii monogenice.

Factorii genetice joacă un rol favorizant, uneori determinant.

Studiile realizate pe gemeni, pe familii sau pe cazuri de adopție, gradul de ereditate a adipozității este estimat la 25 – 40%, iar cel de obezitate abdominală la 50%.

Predispoziția genetică se traduce prin susceptibilitatea puternică a unui individ de a lua în greutate în contextul unui mediu dat. Obezitatea este o afecțiune multigenică, cu excepția câtorva czuri excepționale de anomalii monogenice.

Această variabilitatea interindividuală de susceptibilitate la câștigul în greutate și a compoziției corporale, conduc la o concluzie importantă pe plan clinic: noțiunile de "greutate ideală teoretică" sau de "regim standard" nu au nici un sens biologic.

Nu există în acest moment markeri genetici utilizabili în practica clinică de rutină pentru evaluarea riscului de dezvoltatre a unei obezități la rudele unui subiect obez. Sfatul genetic este indicat numai în cazul sindromului genetic Prader-Willi, caracterizat prin mutația genei sau receptorului pentru leptină.

Alți determinanți gentici pot interveni în dezvoltarea complicațiilor obezității, de exemplu cei implicați în dezvoltarea diabetului.

Determinanții psihologici, sociali și culturali

Stilul de viață influențează apariția obezității prin: scăderea activității fizice, scăderea timpului liber destinat exercițiului fizic, diminuarea consumului de glucide complexe în favoarea consumului de grăsimi animale.

Nu există un profil psihologic tip pentru obezitate, dar rolul determinanților psihologici, mai ales al depresiei, în dezvoltarea tulburărilor de comportamnet alimentar și al unor obezități este bine recunoscut. Relația inversă între nivelul veniturilor și obezitate, întâlnit în țările industrializate, se poate explica prin inegalitățile sociale în materie de sănătate și prin diferențele în obiceiurile alimentare (alimentația în casele cu venituri mici tinde să fie mai bogată în energie, deoarece este mai bogată în grăsimi).

Stilul de viață influențează obiceiurile alimentare și exercițiul fizic:

- Industrializarea și urbanizarea au scăzut consumul energetic: activitatea fizică predomină doar în perioadele de recreere și de vacanță
- Organizarea sarcinilor școlare lasă un timp limitat activității și educației fizice. Exercițul fizic este deosebit de benefic asupra corpulenței și tulburărilor de comportament alimentar.
- Evoluția modurilor de alimentare se caracterizează printr-o diminuare a consumului de glucide complexe, fructelor și legumelor proaspete, precum și printr-o creștere a consumului de grăsimi animale.

Scanned with OKEN Scanner

- Temperatura ambiantă a locuințelor crește
- Numeroase alimente preparate industrial au o densitatea calorică crescută

Numeroşi autori consideră că aceste modificări ale stilului de viaţă au contribuit într-un mod important la creşterea prevalenţei obezităţii şi reprezintă, deci, ţinte privilegiate pentru acţiunile de prevenţie şi tratament.

IV. COMPLICAŢIILE OBEZITĂŢII

Obezitatea eset o problemă importantă de sănătate care contribuie sennificativ la morbiditate, precum şi la mortalitate. Consecinţele medicale ale obezităţii se pot divide în 2 mari clase:

- Metabolice (ex. diabet noninsulinodependent, boli cardiovasculare, dislipidemii, litiază biliară, cancer)
- Mecanice (ex. dispnee, apnee de somn, dureri articulare)

Riscuri metabolice

Diabetul noninsulino-dependent poate apare la obezi, probabil, prin creşterea rezistenţei la insulină.

Diabetul zaharat

Dezvoltarea diabetului zaharat este foarte frecventă la persoanele cu obezitate. Diabetul noninsulinodependent poate apare la indivizii susceptibili, mecanismul fiind reprezentat, probabil, de creşterea rezistenţei la insulină. Deşi, rolul exact al obezităţii în dezvoltarea diabetului zaharat noninsulino-dependent este încă în dezbatere, este clar că pierderea în greutate la persoanele obeze poate reduce rezistenţa la insulină, care poate încetini progresia diabetului noninsulinodependent la indivizii susceptibili. Insulinorezistenţa poate contribui la producerea dislipidemiilor şi altor factori asociaţi cu creşterea incidenţei bolilor cradiovasculare.

Bolile cardiovasculare

Hipertensiunea, tromboza coronariană şi insuficienţa cardiacă progresivă sunt semnificativ mai frecvente la persoanele obeze.

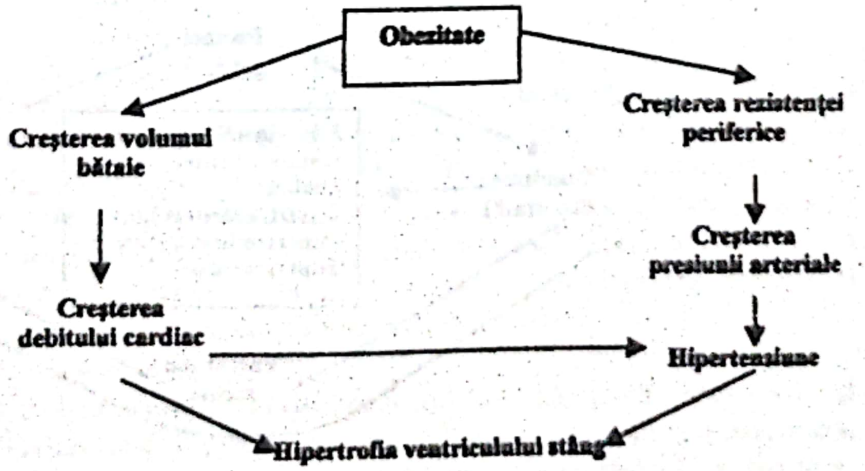


Fig. 4. Efectele obezităţii asupra inimii

Scanned with OKEN Scanner

Hipertensiunea

Hipertensiunea asociată obezității ar putea fi explicată prin activarea sistemului nervos *simpatic*, de către hiper-*insulinism*.

Deși asocierea dintre obezitatea abdominală și riscul crescut de hipertensiune arterială este bine dovedit, patogeneza este încă incomplet cunoscută. Obezitatea contribuie la dezvoltarea hipertensiunii în cadrul sindomului X. Efectele obezității asupra hipertensiunii sunt probabil mediate de hiperinsulinemie sau insulinorezistență, care pot acționa via sistemul nervos simpatic, ducând la creșterea rezistenței vasculare periferice.

Dislipidemiile

Obezitatea centrală este asociată cu modificări ale lipoproteinelor plasmatice care predispun la bolile cradiovasculare. Activitatea unei enzime cheie de la nivelul ficatului, triglicerdilipaza, este strâns legată de cantitatea de grăsime depusă la nivel abdominal. Astfel, această enzimă este mult mai activă la persoanele cu obeziatate centrală. Trigliceridlipaza are rolul de a înlătura lipoproteinele HDL din circulație. Mai mult, când la ficat ajunge o mare cantitate de trigliceride, enzima contribuie la pierderea conținutului lipidic al particulelor mai mari de VLDL transformându-le în particule LDL. Particulele LDL sunt mai instabile, se oxidează mai ușor, și generează radicali liberi de oxigen în vasele de sânge, proces care inițiază ateroscleroza.

Sindromul X se caracterizează prin hipertensiune, hiperlidemie și scăderea toleranței la glucoză/diabet. În patogenia acestor tulburări sunt implicate insulinorezistența și/sau hiper-*insulinismul*.

Sindromul X

Obezitatea crește riscul de hipertensiune, hiperlipidemie și de scădere a toleranței la glucoză/diabet. Insulinorezistența și/sau hiperinsulinismul sunt asociate acestor tulburări. Cumularea acestor anomalii a fost denumită sindromul X. Acest sindrom este asociat cu un înalt risc de boli cardiace ischemice, afectând atât micro, cât și macrovasculația cardiacă.

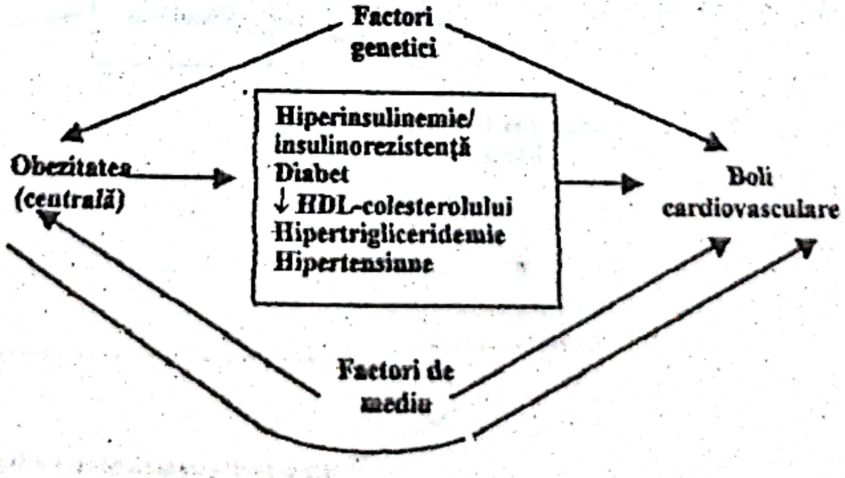


Fig.5. Obezitatea și bolile cardiovasculare

Scanned with OKEN Scanner

Insulinorezistența crește odată cu creșterea în greutate și scade odată cu pierderea ponderală.

Insulinorezistența este factorul central al sindromului X. Insulinorezistența este prezentă la 25% din populație, ceea ce sugerează că un grad individual de insulinorezistență este determinat genetic. Insulinorezistența crește odată cu creșterea în greutate și scade odată cu pierderea ponderală.

Pancreasul va secreta mai multă insulină pentru a depăși gradul de rezistență și a realiza controlul glicemiei. Dacă pancreasul devine incapabil de a menține necesarul de insulină, apare hiperglicemia.

Hiperinsulinemia conduce la creșterea trigliceridelor și scăderea HDL colesterolului.

Hiperinsulinemia stimulează sistemul nervos simpatic, ceea ce poate conduce la retenție de sodiu și vasoconstricție, contribuind la dezvoltarea hipertensiunii arteriale.

Hiperinsulinemia, deși nu întotdeauna acompaniată de hipertensiune, este asociată de dislipidemie, cum ar fi creșterea triglicteridelor și scăderea HDL-colesterolului, promovând ateroscleroza.

Litiaza biliară

Frecvența litiazei biliare crește odată cu indicele de masă corporală mai ales la femei. Apariția litiazei biliare se poate explica prin producerea și eliminarea crescută de colesterol în bilă, ceea ce duce la o suprasaturare a bilei favorizând formarea de calculi. Steatoza hepatică este deseori întâlnită în obezitățile moderate și aproape constantă în obezitatea abdominală sau masivă.

Cancer

Țesutul adipos este o sursă de aromatază, enzimă care transformă androgenii în estrogeni. Aceasta ar putea duce la tulburări de ciclu menstrual la femeile obeze și la o creștere a prevalenței cancerelor hormon-dependente atât la femei, cât și la bărbați.

Riscuri mecanice

Complicațiile mecanice ale obezității sunt respiratorii (ex. dispneea, apnea de somn) și osteoarticulare (afecțiuni articulare și periarticulare).

Complicațiile respiratorii

Problemele respiratorii cum ar fi dispneea, apnea de somn și scăderea capacității vitale sunt cele mai importante simptome din această categorie la pacienții obezi. Deși afectarea sănătății nu este atât de importantă ca în cazul diabetului sau bolilor cardiovasculare, ele sunt neplăcute pentru pacient și pot duce la creșterea mortalității la pacienții obezi care suferă proceduri chirurgicale care necesită anestezie generală.

Complicațiile osteoarticulare

Obezitatea este frecvent asociată cu afecțiuni articulare și periarticulare dintre care cele mai importante sunt gonartroza, coxartrozaosteonecroza aseptică epifizară, dureri articulare, tendinite, lombalgii. Pe de altă parte femeile obeze sunt protejate de osteoporoză, fapt explicabil prin aceea că țesutul adipos este o

Scanned with OKEN Scanner

sursă de estrogeni, chiar și după menopauză, prin aromatizarea androgenilor suprarenalieni.

TESTE

Întrebări tip complement simplu

1. Următoarele modificări hormonale caracterizează obezitatea cu o excepție:
   A. Creșterea cortizolului
   B. Creșterea somatotropului
   C. Creșterea insulinei
   D. Scăderea hormonilor sexuali
   E. Creșterea leptinei

2. Următoarele propoziții sugerează posibile mecanisme de dezvoltare a obezității cu o EXCEPȚIE:
   A. Creșterea ingestiei de alimente
   B. Scăderea consumului de energie
   C. Scăderea ratei metabolismului bazal
   D. Creșterea efectului termic al alimentelor
   E. Scăderea activității fizice

3. Creșterea ingestiei de alimente poate fi explicată prin următoarele mecanisme cu o EXCEPȚIE:
   A. Creșterea insulinei
   B. Creșterea cortizolului
   C. Scăderea neuropeptidului Y
   D. Creșterea β-endorfinelor
   E. Creșterea sensibilității receptorilor α_2 hipotalamici

4. Următoarele propoziții privind rata metabolismului bazal sunt adevărate cu o EXCEPȚIE:
   A. Este cheltuiala de energie necesară menținerii funcțiilor organismului
   B. Reprezintă 50-80% din consumul zilnic de energie
   C. Depinde de cantitatea de masă grasă
   D. Este influențată de sistemul nervos simpatic
   E. Scăderea ratei metabolice bazale poate duce la dezvoltarea obezității

Scanned with OKEN Scanner

5. Creşterea activităţii axului hipotalamo-hipofizo-adrenal, care caracterizează obezitatea, are următoarele consecinţe cu o EXCEPŢIE:

A. Creşterea CRH
B. Scăderea somatotropului
C. Creşterea hormonilor sexuali
D. Creşterea cortizolului
E. Creşterea androgenilor la femei

Întrebări tip complement grupat

La următoarele întrebări răspundeţi după modelul de mai jos:

A. Dacă afirmaţiile 1, 2 şi 3 sunt corecte
B. Dacă afirmaţiile 1 şi 3 sunt corecte
C. Dacă afirmaţiile 2 şi 4 sunt corecte
D. Dacă numai afirmaţia 4 este corectă
E. Dacă toate afirmaţiile sunt corecte sau nici o afirmaţie nu este corectă

6. Care din următoarele afirmaţii sunt caracteristice pentru leptină:

1. Este produsă de ţesutul adipos
2. Inhibă neuropepetidul Y
3. Cortizolul şi insulina stimulează sinteza de leptină
4. Creşte apetitul
5. Este scăzută în obezitatea umană

7. Neuropeptidului Y ar putea fi implicat în patogenia obezităţii prin:

1. Creşterea apetitului
2. Stimularea secreţiei de cortizol
3. Stimularea secreţiei de insulină
4. Inhibarea activităţii leptinei
5. Stimularea sistemului nervos simpatic

8. Sindomul X metabolic se caracterizează prin prezenţa următoarelor modificări:

1. Hipertensiune arterială
2. Toleranţă scăzută la glucoză/diabet zaharat
3. Hipertrigliceridemie şi hipoHDL
4. Hiperinsulinism/rezestenţă la insulină
5. Obezitate centrală

Scanned with OKEN Scanner

9. Dezvoltarea obezității centrale poate fi explicată prin următoarele caracteristici ale țesutului adipos abdominal:
   1. Număr crescut de celule adipoase pe unitatea de masă
   2. Flux sanguin crescut
   3. Număr crescut de receptori pentru glucocoerticoizi
   4. Număr crescut de receptori pentru androgeni
   5. Creșterea activității lipoproteinlipazei adipocitare

10. Care din următoarele afirmații despre factorii genetici în patogenia obezității sunt adevărate:
   1. Circa 40% din etiologia obezității este moștenită
   2. Factorul genetic joacă un rol mai important în dezvoltarea obezității centrale
   3. La șoarecii ob/ob există un defect de sinteză a leptinei
   4. "Genotipul prosperității" decrie factorii care realizează un avantaj de supraviețuire în condiții de abundență alimentară
   5. Obezitatea este determinată frecvent de un defect monogenic

11. Tulburarea metabolismului lipidelor ar putea fi implicată în patogenia obezității prin:
   1. Potențialul scăzut de sațietate al lipidelor
   2. Densitate energetică mare a lipidelor
   3. Tulburări în oxidarea lipidelor
   4. Scăderea utilizării lipidelor
   5. Lipsa unor căi metabolice de transfer al excesului de substrat

12. Care din următoarele afirmații despre determinanții psihologici, sociali și culturali sunt adevărate:
   1. Obeziatatea este mai frecvent întâlnită în țările industrializate
   2. Scăderea activității fizice în condițiile oferite de industrializare și urbanizare
   3. Diminuarea consumului de glucide complexe, fructelor și legumelor proaspete
   4. Creșterea consumului de alimente preparate industrial cu o densitate calorică scăzută
   5. Alimentația în casele cu venituri mici tinde să fie mai săracă în energie

Scanned with OKEN Scanner

13. Care din următoarele mecanisme ar putea explica apariția bolilor cardiovasculare la pacienții obezi:
1. Creșterea volumului bătaie
2. Creșterea rezistenței periferice
3. Creșterea presiunii arteriale
4. Retenție crescută de sodiu și apă
5. Prezența dislipidemiilor

14. Care din următoarele reprezintă consecințe ale hiperinsulinismului/ rezistenței la insulină:
1. Stimularea sistemului nervos simpatic
2. Creșterea debitului cardiac și creșterea rezistenței periferice
3. Stimularea retenției de sodiu și apă la nivel renal
4. Creșterea triglicteridelor și scăderea HDL
5. Scăderea toleranței la glucoză/diabetul zaharat

Întrebări tip cauză-efect

La întrebările cu DEOARECE răspundeți după următorul model:

A. Dacă ambele afirmații sunt adevărate și între ele există o relație cauză-efect
B. Dacă ambele afirmații sunt adevărate, dar între ele nu există relație cauză-efect
C. Dacă prima afirmație este adevărată, iar a doua este falsă
D. Dacă prima afirmație este falsă, iar a doua este adevărată
E. Dacă ambele afirmații sunt false

15. Obezitatea centrală reprezintă un factor de risc cardiovascular DEOARECE aceasta este implicată în creșterea LDL și scăderea HDL.

16. În obezitate cortizolul este crescut DEOARECE există o hiposensibilitate a axului hipotalamo-hipofizo-adrenal.

17. Hiperplazia adipocitelor nu este posibilă la vârsta adultă DEOARECE țesutul adipos conține celule dormante capabile să se diferențieze în adipocite sub acțiunea factorilor adipogeni.

18. În faza dinamică a obezității greutatea este menținută la un nivel constant DEOARECE există un echilibru între aportul de energie și consumul de energie.

19. Ingestia exagerată de lipide este responsabilă de dezvoltarea obezității DEOARECE lipidele sunt oxidate cu ușurință de către oraganism.

20. Diabetul insulinodependent poate apare la pacienții obezi DEOARECE în obezitate există o rezistență la insulină.

Scanned with OKEN Scanner

BIBLIOGRAFIE

1. Albaud G., Hormones et developpement adipocytaire, Annales d'Endocrinologie (Paris), 1997, 58:129-131
2. Arion Constantin, Dragomir Dimitrie, Popescu Valeriu, Obezitatea la sugar, copil şi adolescent, Editura Medicală, Bucureşti, 1983
3. Dronin P., Risque somatiques des obésités, Ardix Medica, Paris, 1988
4. Hâncu Nicolae, Obezitatea şi dislipidemiile, 1998, Infomedica, Bucureşti
5. Ionescu-Tîrgovişte C., Diabetologia modernă, 1997, Editura Tehnică, Bucureşti,
6. Lafontan M., Bresson J.L., Ph. Vague, Recommandations pour le diagnostic, la prévention et le traitement de l'obésité, Diabetes & Metabolism,1998, vol.24., suppl.2
7. Mândăşescu S., Obezitatea şi implicaţiile ei endocrino-metabolice, Teză de doctorat, 1996, U.M.F. Iaşi
8. Obesity, BASF Pharma, 1998, Colwood House Medical Publications, Berkshire
9. Qureschi A., Kopelman P.G., Leptin – fat messenger or fat controller?, Clinical Ensocrinology, 1997, 47: 169-171
10. Rohner-Jeanrenaud F., Jeanrenaud B., Central nervous system and body regulation, Annales d"Endocrinologie (Paris), 1997, 58:137-142
11. Tomlinson S., Heagertz A.M., Weetman A.P., Mechanisms of disease – an introduction to clinical science, 1997, Cambridge University Press, Cambridge, 444-452
12. Weigle D.S., Leptin and other secretory products of adipocytes modulate multiple physiological functions, Annales d'Endocrinologie (Paris), 1997, 58:132-136
13. ***Recommandation pour le diagnostic, la prévantion et le traitement de l'obésité, Diabetes & Metabolism, 1998, 24, suppl 2

Scanned with OKEN Scanner

Capitolul 12.

FIZIOPATOLOGIA ATEROSCLEROZEI

Ateroscleroza (ATS) este o boală a arterelor de calibru mare şi mijlociu. Definiţia sa este anatomopatologică şi manifestările sale clinice nu survin decât după mulţi ani de evoluţie infraclinică. Astfel, există posibilitatea opririi evoluţiei bolii şi a apariţiei simptomelor (prevenţie primară) sau a recidivelor (prevenţie secundară).
Etiologia ATS este multifactorială şi pentru a influenţa evoluţia bolii trebuie tratat ansamblul de factori de risc modificabili.

I. DEFINIŢIE

ATS se defineşte ca fiind o asociere variabilă de modificări ale intimei arterelor de calibru mare şi mijlociu, constând într-o acumulare focală de lipide, glucide complexe, sânge şi produse sanguine, ţesut fibros şi depozite calcare.

De mai bine de 40 ani, O.M.S. a definit ATS ca fiind o asociere variabilă de modificări ale intimei arterelor de calibru mare şi mijlociu, constând într-o acumulare focală de lipide, glucide complexe, sânge şi produse sanguine, ţesut fibros şi depozite calcare; toate aceste se acompaniază de modificări ale mediei.
Ateroscleroza provine din doi termeni greceşti: *atheros*, semnificând terci (datorită aspectului lipidic, moale, al plăcii aterosclerotice) şi *scleros*, semnificând duritate (corspunzătoare ţesutului fibros dur de la periferia plăcii aterosclerotice). Această placă duce la îngroşarea intimei, pe când media se subţiază. Centrul ateromatos este aproape acelular, constituit din depozite lipidice; la periferie se găsesc, în principal, macrofage încărcate cu lipide, care formează celulele spumoase; mai apoi, periferia este fibroasă, conţinând celule musculare netede.
Termenul de *arterioscleroză* nu trebuie utilizat niciodată în locul celui de ateroscleroză. Arterioscleroza este un termen generic pentru 3 tipuri de boli vasculare, care determină îngustarea şi pierderea elasticităţii peretelui arterial. Cea mai importantă afecţiune vasculară din cadrul arteriosclerozei este ateroscleroza, caracterizată printr-un răspuns fibroproliferativ inflamator focal ca răspuns la multiple forme de leziune endotelială. Al doilea tip de afecţiune vasculară este reprezentat de scleroza calcificată medială Monckeberg, caracterizată prin calcificări în media arterelor

musculare, la persoanele de peste 50 ani. Al treilea tip este arterioloscleroza, o boală a arterelor mici şi arteriolelor; această scleroză este cel mai frecvent asociată cu hipertensiunea şi diabetul zaharat.

II. NOŢIUNI DE FIZIOLOGIE

Structura şi funcţia normală a peretelui arterial

Peretele arterial este constituit de la interior spre exterior din:

Intima formată dint-un strat unic de celule endoteliale unite cu o foarte fină zonă subendotelială formată din colagen şi mucopolizaharide. Celulele endoteliale exercită funcţii importante: 1. Nutritive pentru peretele arterial;2. Reglatoare ale hemostazei primare, coagulării şi fibrinolizei şi 3. Modulatoare ale vasomotricităţii.

Celulele endoteliale exercită funcţii importante: 1. *Nutritive* pentru peretele arterial;2. *Reglatoare ale hemostazei* primare, coagulării şi fibrinolizei şi 3. *Modulatoare ale vasomotricităţii.*

Media formată din mai multe straturi concentrice de celule musculare netede, singurul constituient celuler al acestui strat, dar care exercită funcţii nu numai de contracţie şi de dilataţie, dar şi de sinteză în caz de modificare a mediului (fabricarea şi întreţinerea structurii elastice intercelulare).

Adventicea reprezintă învelisul prin care artera se delimitează de ţesuturile învecinate şi care conţine nervi şi artere (vasa vasorum). Aceste vase nu penetrează în medie, cu excepţia cazurilor când numărul de straturi de celule musculare este important.

Structura si funcţia endoteliului

Endoteliul este situat la interfaţa dintre sânge şi ţesuturile interstiţiale, formând o suprafaţă de schimb considerabilă, care modulează homeostazia vaselor, intervenid asupra permeabilităţii vasculare, tonusului vascular, sistemului coagulant şi angiogenezei.

Structura endoteliului

Endoteliul formează un monostrat celular continuu la nivelul arterelor, venelor şi capilarelor muşchilor scheletici, miocardului, pielii şi ţesutului conjunctiv. Joncţiunile intercelulare sunt strânse, la nivelul creierului şi măduvei spinării, realizând o barieră greu de tecut. Endoteliul este fenestrat în capilarele viscerale ale rinichiului şi intestinului şi discontinuu în capilarele hepatice, splinei şi măduvei osoase. Celulele endoteliale posedă un nucleu care bombează spre lumenul vascular şi un echipament celular complex (mitocondrii, lizozomi, reticul endoplasmatic, granule de

Endoteliul formează un monostrat celular continuu la nivelul arterelor, venelor şi capilarelor muşchilor scheletici, miocardului, pielii şi ţesutului conjunctiv.

Scanned with OKEN Scanner

glicogen) care permite sinteza , conservarea şi secreţia de substanţe biologic active.

Joncţiunile interendoteliale formează structuri complexe implicate în controlul permebilităţii vasculare. Pe lângă joncţiunile comunicante care asigură schimburile intercelulare, există două zone de aderenţă între două celule endoteliale, constituite din molecule de adeziune aparţinând familiei caderinelor. Aceste molecule sunt legat la microfilamentele de actină ale citoscheletului intracelular. Joncţiunile prezente între celulele endoteliale ale venulelor sunt slab organizate şi joncţiunile comunicante sunt deseori absente.

Celule endoteliale asociate membranei bazale, stratului subendotelial şi membranei limitante elastice interne formează intima vaselor. Celulele endoteliale sunt ancorate la colagen prin intermediul glicoproteinelor şi proteoglicanilor.

Funcţiile endoteliului

Endoteliul integru împiedică aderarea sau acivarea plachetară (PGI2), sintetizează factori antitrombotici (antitrombina III) şi produce activatorul tisular al fibrinogenului (tPA).

Endoteliul lezat favorizează aderarea plachetară (factorul von Willebrand), declanşează coagularea prin exprimarea tromboplastinei tisulare şi inhibă fibrinoliza (PAI-1).

Echilibrul între hemostază şi tromboză

Endoteliul vascular joacă un rol ambivalent, antitrombotic, atunci când trebuie să menţină fluiditatea sângelui circulant, şi protrombotic odată cu apariţia leziunii vasculare, cu scopul de a opri hemoragia.

Rolul antitrombotic

În mod fiziologic, endoteliul nu induce şi nu facilitează aderenţa sau activarea plachetară graţie prezenţei glicocalixului (proteină încărcată negativ) şi sintezei mediatorilor, cum ar fi prostaciclina (PGI_2), un puternic inhibitor al agregării plachetare. Celulele endoteliale sintetizează şi alte proteine *antitrombotice* care inhibă sau limitează coagularea: antitrobina III, α-macroglobulina, trombomodulina. Producerea activatorului tisular al plasminogenului (tissue plasminogen activator, tPA) îi conferă endoteliului o activitate profibrinolitică.

Rolul protrombotic

Atunci când endoteliul este lezat, el secretă factorul von Willebrand la faţa lumenală a vasului ceea ce permite recrutarea de plachete. De asemenea, endoteliul este capabil să declanşeze coagularea prin exprimarea tromboplastinei tisulare şi să inhibe fibrinoliza prin secreţia de inhibitor al activatorului plasminogenului (PAI-1).

Scanned with OKEN Scanner

Reglarea tonusului vascular

Endoteliul produce factori vasodilatatori (PGI_2, NO) şi vasoconstrictori (endotelină, angiotensină II).

Tonusul vascular este rezultatul stimulării nervoase (simpatice şi parasimpatice) sau hormonale (sistemul renină-angiotensină). De asemenea, tonusul vascular mai este reglat prin producţia endotelială de oxid nitric (NO), de prostaciclină (PGI_2), de endotelină-1. NO, produs sub acţiunea unei sau mai multor sintetaze, este un important agent vasodilatator. Prostaciclina posedă, de asemenea, o acţiune vasorelaxantă, crescând concentraţia de AMPc intracelulară şi diminuând producţia de endotelină-1. Activitatea vasoconstrictoare a endoteliului se realizează prin secreţia de angiotensină II la suprafaţa luminală prin acţiunea unei enzime de conversie care inactivează bradikinina şi acţionează asupra celulelor musculare netede şi endotelinei-1. Odată cu îmbătrânirea organismelor, capacitatea de sinteză şi de secreţie sunt diminuate. Producţia de NO şi de prostaciclină se reduc şi ca urmare se modifică caracteristicile vasodinamice ale vaselor.

Reglarea permeabilităţii vasculare

Traversarea endoteliului se face prin: 1. *calea intracelulară* (difuzie directă prin membrana celulară sau prin canalele transendoteliale) şi 2. *calea intercelulară* (printre celulele endoteliale).

Creşterea permebilităţii este datorată deschiderii joncţiunilor, ca urmare a contracţie endoteliale. Pasajul transendotelial este favorizat de supraexprimare a de către endoteliu a unor molecule de adeziune.

Integritatea structurală şi funcţională a endoteliului este esenţială în reglarea trecerii macromoleculelor şi extravazarea celulelor circulante, cum ar fi leucocitele. Traversarea endoteliului vascular depinde atât de mărimea moleculelor circulante, cât şi de structura endoteliului. Atunci când endoteliul este continuu, calitatea joncţiunilor interendoteliale, precum şi cea a joncţiunilor dintre celulele endoteliale şi matricea subjacentă, este preponderentă. Pasajul macromoleculelor de-a lungul endoteliului se poate face pe 2 căi: 1. calea intracelulară, prin difuzie directă prin membrana celulară sau prin canalele transendoteliale formate prin unirea veziculelor; 2. calea intercelulară, prin infiltararea printre celulele endoteliale. Agenţii lipofilici, cum ar fi colesterolul, fosfolipidele şi acizii graşi liberi ar putea traversa endoteliul capilar printr-o mişcare laterală în membrana celulară.

Creşterea permebilităţii în condiţii patologice este datorată, probabil, creşterii pasajului intercelular. Acesta este favorizat prin deschiderea joncţiunilor, care este consecinţa contracţiei celulei. În condiţii de inflamaţie, celulele endoteliale exprimă sau supraexprimă molecule de adeziune care facilitează pasajul prin endoteliu a anumitor tipuri de leucocite. Aceste molecule de adeziune aparţin unor familii diferite: selectine (E- şi P-selectine), superfamilia imunoglobulinelor (vascular cell adhesion molecule, VCAM, intercellular adhesion molecule, ICAM, PECAM). Unele din aceste molecule de aderenţă sunt exprimate la suprafaţa

Scanned with OKEN Scanner

celulelor endoteliale (P-selectine, PECAM sau ICAM-2), altele sunt induse sub influenţa citokinelor (interleukina-1β sau tumor necrosis factor-α), endotoxinelor sau formelor reactive de oxigen. Receptorul pentru produşii de glicare avansată (receptor for advanced end products, RAGE) joacă, probabil, un rol important în dezvoltarea bolilor vasculare în diabetul zaharat. Acest receptor care aparţine superfamiliei imunoglobulinelor este capabil să lege produşii avansaţi de glicozilare prezenţi pe proteinele circulante şi la suprafaţa eritrocitelor pacienţilor cu diabet. Legarea AGE eritrocitare de RAGE provoacă un stres oxidativ, care determină perturbări în funcţionarea endoteliului. Aceste perturbări au drept consecinţă inducţia de VCAM-1, producerea de prostacicline, de tromboplastină tisulară, interleukină-6 şi creşterea permeabilităţii vasculare.

III. PATOGENIA ATS

Aterogeneza este rezultatul perturbării relaţiilor normale dintre sânge şi peretele arterial.

Aterogeneza este rezultatul perturbării relaţiilor normale dintre sânge (proteine plasmatice, cum ar fi proteinele hemostazei, lipoproteine, factori de creştere; forţele hemodinamice şi celule, cum ar fi plachete, monocite, limfocite) şi peretele arterial (matrice extracelulară şi celule endoteliale, celule musculare netede, macrofage, limfocite).

Leziunea endoteliului este considerată a fi, actualmente, evenimentul primar în patogeneza plăcii atreosclerotice. În anii '70 a fost dezvoltată teoria "răspunsului la leziunea endotelială", potrivit căreia o leziune a endoteliului ar fi la originea aterosclerozei, prin expunerea ţesutului conjunctiv subendotelial. Plachetele aderă la endoteliul lezat şi odată activate eliberează un factor mitogen, platelet-derived growth factor (PDGF). PDGF ar favoriza, mai departe, proliferarea celulelor musculare netede în intimă şi ar sintetiza, la rândul lor, proteinele matricei interstiţiale: elastină, colagen, proteoglicani. Ar urma acumularea de lipide în celulele musculare netede proliferate şi în macrofage, care devin celule spumoase, precum şi acumularea de ţesut conjunctiv nou sintetizat. Acest concept s-a dovedit a fi inexact. Se ştie astăzi că endoteliul este morfologic intact în cursul dezvoltării aterosclerozei. Celulele endoteliale, de la nivelul plăcii de ateroscleroză, se adaptează la prezenţa celulelor spumoase, care deseori proemină în lumenul vascular, pentru a păstra continuitatea endotelială. Pe termen lung, celulele endoteliale pot fi absente uneori la nivelul plăcii, ceea ce favorizează formarea trombusului. Totuşi, această eroziune endotelială este

În anii '70 a fost dezvoltată teoria "răspunsului la leziunea endotelială", potrivit căreia o leziune a endoteliului ar fi la originea aterosclerozei, prin expunerea ţesutului conjunctiv subendotelial.

Scanned with OKEN Scanner

consecința dezvoltării plăcii aterosclerotice și nu cauza ei. De fapt, endoteliul conservă integriatatea sa structurală în cursul dezvoltării aterosclerozei, dar se prezintă într-o stare de activare, ceea ce se poate defini ca o disfuncție endotelială. Această disfuncție endotelială favorizează procesul inflamator cronic responsabil de dezvolatrea aterosclerozei.

ETAPELE ATEROGENEZEI

Ateroscleroza este rezultatul unor modificări ce evoluează pe etape mari de timp, de ani sau zeci de ani. Fiecare moment evolutiv presupune dezechilibrul mecanismelor proaterogene și antiaterogene. Mult timp, ateroscleroza se dezvoltă silențios, dar pentru a se manifesta clinic este necesară complicarea plăcii aterosclerotice, ceea ce duce la ischemie. Se poate afirma că ateroscleroza debutează silențios și se termină zgomotos. Cele mai importante etape ale evoluția aterosclerozei sunt:

- **Disfuncția endotelială**
- **Recrutarea monocitelor circulante**
- **Progresia leziunii aterosclerotice**
- **Complicarea plăcii aterosclerotice**

I. DISFUNCȚIA ENDOTELIALĂ

Cauzele disfuncției endoteliale

LDL oxidate

LDL oxidate stimulează *aderarea monocitelor* la celulele endoteliale, produc *eliberarea* de către celulele endoteliale *de produși de activare a monocitelor,* au acțiune *citotoxică* asupra celulelor endoteliale.

LDL în stare nativă sunt incapabile să determine aterogeneza *in vitro*. Deși, lipoproteinele intră cu siguranță în spațiul subendotelial al arterelor, ele nu sunt nici fagocitate de către macrofagele prezente în acest spațiu și nici nu inițiază prin prezența lor o reacție inflamatorie. Este bine dovedit actualmente că doar LDL modificate chimic prin oxidare au potențial aterogen. Atunci când LDL sunt moderat oxidate, ele stimulează aderarea monocitelor la celulele endoteliale, dar nu și a neutrofilelor. În plus, LDL oxidate produc eliberarea de către celulele endoteliale de produși de activare a monocitelor , cum ar fi factorul chemotactic MCP-1 (monocyte chemotactic protein-1) și factorul hematopoietic M-CSF (monocyte-colony stimulating factor). Pe de altă parte, LDL puternic oxidate devin citotoxice pentru celulele endoteliale și alterează funcția de barieră a endoteliului.

Scanned with OKEN Scanner

Factorii hemodinamici

Zonele de forfecare slabă sau cu forfecare oscilatorie sunt locurile de predilecţie pentru ateroscleroză.

Mediul hemodinamic, în special forţele de forfecare acţionează asupra endoteliului, este un factor foarte important în explicarea intervenţiei endoteliului în aterogeneză. Zonele de *forfecare slabă* sau cu *forfecare* oscilatorie sunt locurile de predilecţie pentru ateroscleroză. În mod deosebit, locurile cu nivele joase de forfecare induc *in vivo* aderarea monocitelor la endoteliu.

Citokinele

Citokinele sunt puternici activatori ai celulelor endoteliale.

Citokinele proinflamatorii, cum ar fi tumor necrosis factor-α (TNF-α), interleukina 1 (IL-1) sau interferonul γ sunt puternici activatori ai celulelor endoteliale. Prezenţa acestor proteine a fost dovedită în plăcile aterosclerotice umane, ele putând permanentiza procesul aterosclerotic prin acţionare directă asupra endoteliului, căruia îi alterează permeabilitatea, propietăţile antiadezive şi anticoagulante.

Infecţiile

Infecţia virală a celulelor endoteliale (HSV, citomegalovirus) duce la creşterea aderenţei leucocitare.

Infecţia virală a celulelor endoteliale a reapărut recent ca un posibil factor declanşator al aterosclerozei. Diverşi factori infecţioşi cu dezvolltare intracelulară au un tropism vascular: Virusurile din familia Herpes (HSV), virusul imonodeficienţei umane tip I, chlamidiile şi micoplasmele, precum şi câţiva paraziţi, cum ar fi Trypanozoma cruzi, agentul maladiei Chagas se *numără printre* agenţii posibil implicaţi. Infecţia virală a celulelor endoteliale prin HSV şi citomegalovirus duce la creşterea aderenţei leucocitare, în parte legată de exprimarea membranară a unei neoglicoproteine de origine virală: glicoproteina C.

Hiperhomocisteinemia

La persoanele cu homocisteinurie s-a observat dezvolatarea prematură şi severă a aterosclerozei.

<u>Rolul disfuncţiei endoteliale în ateroscleroză</u>

Disfuncţia endotelială intervine în aterogeneză prin următoarele mecanisme:

- tulburarea permeabilităţii, permiţând acumularea de LDL în intimă
- recrutarea şi favorizarea aderării monocitelor circulante, ducând la acumularea de macrofage în intimă
- proprietăţile vasoactive, determinând vasospasmul
- absenţa celulelor, conducând la formarea trombusului.

Scanned with OKEN Scanner

Tulburarea permeabilității endoteliale

La începutul procesului aterogen, LDL penetrează în peretele vascular prin traversarea endoteliului și se acumulează în intimă, datorită unui dezechilbru dintre fluxul de intrare și cel de ieșire. Acest dezechilibru poate fi produs de o creștere a permebilității endoteliale, de o dimiuare a permebilității mediei sau de prezența moleculelor, cum ar fi proteoglicanii sau colagenul, care fixează particulele de LDL. LDL pătrund în peretele arterial sub formă de vezicule care traversează celulelor endoteliale printr-un mecanism independent de receptor. La nivelul aortei, în special zonele de emergență a arterelor intercostale, trunchiului celiac sau arterei iliace sunt ariile de permebilitate crescută comparativ cu zonele adiacente ale aortei lipsite de ramificații. Cei mai mulți dintre factorii de risc aterogen – hipercolesterolemia, fumatul, hipertensiunea, diabetul – au tendința de a crește permeabilitatea endoteliului la LDL. Factorii hemodinamici (presiune, forțe de forfecare aplicate pe perete, turbulență, oprirea curgerii) influențează, de asemenea, transportul LDL prin peretele arterial. Oricarear fi originea tulburărilor, creșterea permebilității endoteliale la LDL conduce la o dezvoltare accelerată a aterosclerozei.

Creșterea permeabilității endoteliale favorizează pătrunderea LDL în spațiul subendotelial.

Creșterea aderării leucocitare la endoteliu

În timpul procesului de ateroscleroză, citokinele IL-1 și TNF prezente în placă pot să stimuleze exprimarea membranară de către celulele endoteliale a moleculelor de adeziune leucocitară, ICAM-1, ICAM-2 (intercellular adhesion molecules 1 și 2), P și E-selectinele și VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule-1). Acestea interacționeză cu liganzi specifici exprimați de către neutrofilele, limfocitele sau monocitele circulante. În faza precoce a inflamației, inducția rapidă a E-selectinelor, maximă după circa 4-6 h, favorizează aderarea neutrofilelor. Secreția concomitentă de IL-8 (factor chemotactic pentru neutrofile) de către endoteliul activat amplifică răspunsul primar granulocitar. Într-un al doilea timp, expresia ICAM-1, maximă la 24 h, favorizează aderarea endotelială a celulelor mononucleate, pe când VCAM-1, a cărui expresie este tardivă dar susținută, leagă monocitele prin intermediul integrinelor VLA-4 (very late antigen 4). Monocitele sunt atrase prin intermediul unei citokine chemotactice, MCP-1 (monocyte chemotactic protein-1) secretată de celulele endoteliale și celulele musculare netede în răspuns la IL-1 și TNFα. Spre deosebire de această schemă clasică a răspunsului inflamator, neutrofilele nu par să participe în aterogeneză, oricare ar fi stadiul evolutiv considerat. Din contra, VCAM-1 joacă un rol important în promovarea aderenței selective a endoteliului vascular la celulele mononucleare, exprimând în mod

Celulele endoteliale activate exprimă molecule de adeziune pentru monocite (ICAM-1, VCAM-1), precum și factori chemotactici pentru monocite

Scanned with OKEN Scanner

constituţonal ligandul VLA-4 şi, probabil, prin ancorarea lor la intimă. La modelele de iepuri hipercolesterolemici, celulele endoteliale exprimă foarte precoce VCAM-1 la nivelul situsurilor favorizate de formare a leziunii aterosclerotice, chiar înainte de apariţia celulelor spumoase intimale. VCAM-1 este prezentă în plăcile coronariene umane, exprimată fiind atât de celulele endoteliale cât şi de celulele musculare netede, macrofagele şi vasele de neoformaţie intimale. Aceste observaţii sugerează că celulele implicate în dezvolatrea plăcii aterosclerotice sunt într-o stare de activare.

Tulburarea vasoreactivităţii

Pierderea capacităţii vasodilatatoare a endoteliului este explicată mai ales prin acţiunea LDL oxidate care diminuă producţia de NO.

În condiţii normale, endoteliul produce predominant factori de vasorelaxare ca răspuns la numeroşi agenţi, cum ar fi derivaţii plachetari. Numeroase studii clinice au demonstratcă vasodilataţia *dependentă de endoteliu* este profund alterată la pacienţii cu boli coronariene sau hipercolesterolemie. Pe când arterele normale se dilată în răspuns la o injecţie cu acetilcolină, arterele aterosclerotice răspund prin vasoconstricţie. Această pierdere a capacităţii vasodilatatoare, cu un răspuns paradoxal vasodconstrictor, este cauza vasospasmului care poate conduce la ischemie coronariană. Disfuncţia endotelială pare a fi totuşi reversibilă. Scăderea colesterolemiei ameliorează de manieră semnificativă funcţia vasodilatatoare endotelială. Printre multiplii factori responsabili de disfuncţia endotelială în context hipercolesterolemic, LDL oxidate joacă rolul major. LDL oxidate pot inhiba direct relaxarea dependentă de nedoteliu, fie diminuând producţia de NO, fie activând producţia de radicali liberi sau prin inducerea exprexiei endotelinei.

Tulburarea proprietăţilor antitrombotice ale endoteliului

Activarea celulelor endoteliale de către citokine determină creşterea secreţiei de tromboplastină tisulară, scăderea expresiei trombomodulinei, scăderea producţie de activator tisular al plasminogenului (tPA).

Endoteliul în condiţii fiziologice prezintă o suprafaţă anticoagulantă, în parte datorată producţiei de prostaciclină şi de monoxid de azot, care inhibă agregarea plachetară, precum şi elaborării de proteoglicani şi proteine antitrombogene, cum ar fi trombomodulina. Propietăţile antitrombotice ale celulelor endotelale sunt profund alterate atunci când ele sunt activate de către citokinele inflamatoare IL-1 şi TNF-α. Aceste citokine pot atât să crească activitatea procoagulantă de tip tisular (tromboplastina tisulară), cât şi să suprime activitatea anticoagulantă asigurată prin sistemul trombomodulină-proteină C, scăzând expresia trombomodulinei. De asemenea, citokinele modifică proprietăţile

Scanned with OKEN Scanner

fibrinolitice ale celulelor endoteliale diminuând producţia de activator al plasminogenului de tip tisular (tPA) şi crescând producţia de inhibitor de tPA (plasminogen activator inhibitor-1, PAI-1). Il-1 şi TNFα produşi in situ, în placa aterosclerotică, ar putea interveni în cursul complicaţiilor trombotice asociate cu ateroscleroza. Zone mici de eroziune endotelială se regăsesc frecvent la nivelul plăcilor aterosclerotice mature, fără o legătură directă cu gradul stenozei. Expunerea sunendoteliului conduce la formarea de microtrombi, asimptomatici şi prea mici pentru a fi vizibili angiografic, dar care pot altera răspunsul vasomotor al muşchiului neted arterial. Plaje de denudare endotelială mai importante pot da naştere la un trombus bogat în plachete cu risc de ocluzie. Ruptura plăcii este responsabilă de 70% din trombozele grave, restul de 30% fiind datorate unor eroziuni endoteliale.

II. RECRUTAREA MONOCITELOR CIRCULANTE

Evenimentul cheie în cascada aterogenică, ce urmează acumulării de LDL în intimă, este reprezentat de recrutarea monocitelor sanguine în spaţiul subendotelial. Acest proces inflamtor implică următoarele etape:

- Contactul dintre monocite şi celulele endoteliale
- Migrarea transendotelială a monocitelor
- Activarea şi diferenţierea monocitelor în macrofage
- Formarea celulelor spumoase şi a striurilor lipidice

Contactul dintre monocite şi celulele endoteliale

În zonele de turbulenţă hemodinamică, în care monocitele vin în contact prelungit cu suprafaţa endotelială, este favorizat un mecanism pasiv de recrutare a monocitelor.

În zonele de turbulenţă hemodinamică, în care monocitele vin în contact prelungit cu suprafaţa endotelială, este favorizat un mecanism pasiv de recrutare a monocitelor. Este posibilă şi aderarea monocitelor la endoteliu, eveniment ce implică exprimarea pe suprafaţa celulelor endoteliale a situsului specific de aderarea monocitelor VCAM-1, precum şi secreţia de către endoteliu a unor factori chemotactici, MCP-1 şi MCSF. LDL oxidate şi lizolecitina, provenită din lecitina LDL, exercită, de aesemenea, un rol chemotactic pentru monocite. Totodată, LDL oxidate stimulează sinteza MCP-1 de către celulele endoteliale şi celulele musculare netede, pe când NO inhibă sinteza acestui peptid chemotactic.

Migrarea transendotelială a monocitelor

Prezenţa LDL oxidate la nivel subendotelial exercită un efect chemotactic pentru monocite, determinând transmigrarea lor în intimă. Atrase de particulele de LDL oxidate, monocitele

Scanned with OKEN Scanner

invadează spaţiul endotelial pătrunzând printre celulele endoteliale. Pe de altă parte, LDL oxidate inhibă migrarea monocitelor care au ajuns în interiorul intimei, împiedicând revenirea lor în circulaţie.

Activarea şi diferenţierea monocitelor în macrofage

Monocitele ajunse în spaţiul suneudotelial se diferenţiază în macrofage care generează o gamă largă de produşi: specii reactive ale oxigenului şi azotului, proteaze, lipaze. Macrofagele activate au capacitatea de a oxida lipoproteinele din spaţiul subendotelial, stabilindu-se, astfel un cerc vicios.

Formarea celulelor spumoase şi a striurilor lipidice

Macrofagele preiau LDL oxidate ceea ce duce la transformarea lor în celule spumoase bogate în colesterol. Studii in vitro au arătat că incubarea macrofagelor cu LDL nativ, neoxidat, nu duce la acumularea colesterolului în macrofage; dacă însă macrofagele sunt incubate cu particule de LDL oxidate (acetil-LDL) atunci colesterolul se acumulează în celule.

Macrofagele preiau LDL oxidate, prin *receptorii scavenger*, ceea ce duce la transformarea lor în *celule spumoase*, bogate în colesterol.

Macrofagele exprimă receptorul pentru LDL doar într-o măsură limitată, dar posedă un receptor specific, numit "scavenger" (gunoier), pentru LDL oxidate. Acest receptor nu este reglat prin feed-back negativ (cum se întâmplă pentru receptorul LDL) şi, ca urmare, prin încărcarea macrofagelor în mod excesiv cu colesterol apar "celulele spumoase", datorită aspectului lor vacuolar. Celulele spumoase constituie un element important în modificările vasculare ateroslerotice precoce, formând aşa numitele striuri lipidice. Intima, în special stratul subendotelial, devine tot mai groasă ca rezultat al acumulării celulelor spumoase, ceea ce duce în timp la îngustarea lumenului şi în final la ocluzia arterială. Formarea striurilor lipidice începe timpuriu în decursul vieţii, 45% dintre copiii decedaţi până la vărsta de 1 an prezintă la necropsie acest tip de leziuni. Până la acest stadiu, modificările peretelui arterial sunt reversibile.

III. PROGRESIA LEZIUNII ATEROSCLEROTICE

Progresia striurilor lipidice spre leziuni mai extinse şi mai complexe implică două procese cheie: 1. Necroza celulelor spumoase şi 2. Migrarea şi proliferarea celulelor musculare netede.

1. Necroza celulelor spumoase

Mai întâi, celulele spumoase, încărcate cu lipide, încep să moară şi, distrugându-se, eliberează conţinutul în centrul striurilor lipidice. Necrozele celulelor spumoase observate în plăcile ateromatoase se pot datora mai multor cauze: citotoxicitatea LDL oxidate, hipoxia secundară infiltrării cu macrofage, diminuarea capacităţii antioxidante a celulelor spumoase.

Scanned with OKEN Scanner

Necrozele celulelor spumoase observate în plăcile ateromatoase se pot datora mai multor cauze: citotoxicitatea LDL oxidate, hipoxia secundară infiltrării cu macrofage, diminuarea capacității antioxidante a celulelor spumoase.

Eliberarea conținutului lor citoplasmatic conduce la prezența lipidelor extracelulare (formând centrul moale al plăcii aterosclerotice) și la eliberarea multor mediatori ai răspunsului inflamator.

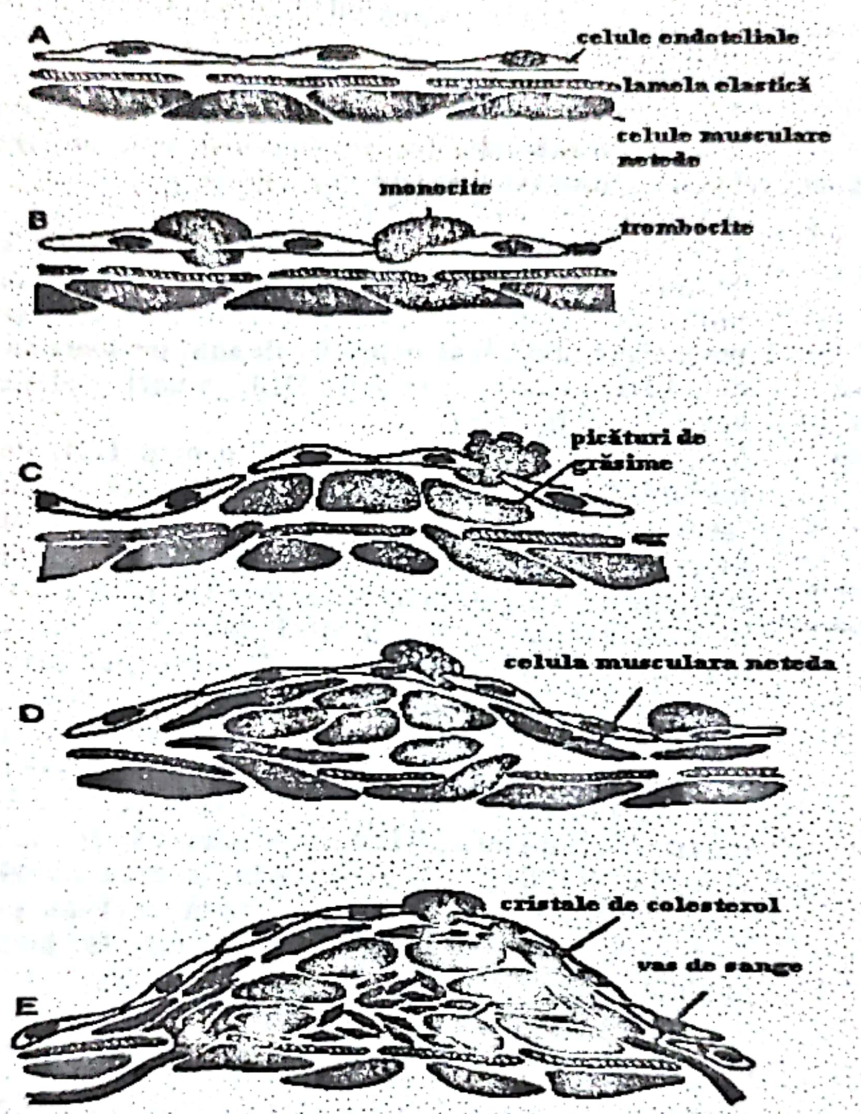


Fig. 1. Patogenia plăcii de aterom: A. Perete vascular normal; B. Aderarea monocitelor de endoteliul vascular; C. Fagocitarea particulelor de LDL oxidate de către macrofage și transformarea acestora în celule spumoase; D. Migrarea celulelor musculare netede în zona subendotelială; E. Placa de aterom, conținând un centru moale, format din celule spumoase și cristale de colesterol, și o periferie dură alcătuită din celule musculare netede, proteoglicani, colagen. Dezvoltarea intimei implică apariția vaselor de neoformație la nivelul plăcii de aterom.

Scanned with OKEN Scanner

2. Migrarea şi proliferarea celulelor musculare netede

Celulele musculare netede se deplasează spre placa bogată în lipide, unde încep să prolifereze şi să elaboreze ţesut conjunctiv format din elastină, colagen şi proteoglicani.

Celulele musculare netede se deplasează spre placa bogată în lipide, unde încep să prolifereze şi să elaboreze ţesut conjunctiv format din elastină, colagen şi proteoglicani (fig.1).

Migrarea şi proliferarea celulelor netede în intimă este indusă de factori chemotactici şi factori de creştere care pot fi sintetizaţi de toate tipurile de celule implicate în aterogeneză: celule endoteliale, celule musculare netede, trombocite, macrofage.

Principalul factor chemotactic şi mitogen este reprezentat de PDGF (platelet-derived growth factor) produs de trombocite, celule endoteliale, macrofage şi celule musculare netede.

Macrofagele din interiorul plăcii aterosclerotice produc citokine (IL-1, TNFα, TGFβ) care stimulează transcrierea genei PDGF, iar sinteza crescută a acestui factor de creştere contribuie la dezvoltarea leziunii. Mecanismul de acţiune al PDGF are la bază activitatea tirozinkinazică a receptorilor PDGF (de pe celulele musculare netede, fibroblaşti şi celule mezenchimale) care este responsabilă de fosforilarea unor proteine citoplasmatice sau asociate membranei. Modificarea gradului de fosforilare al acestor proteine conduce la activarea protooncogenelor c-myc şi c-fos, ai căror produşi sunt proteine care se leagă de ADN (DNA binding proteins) implicate în proliferarea celulară.

Alţi factori mitogeni ai celulelor musculare netede sunt: IL-1, IL-6, trombina, TNF-α, INF-γ, EGF, TGF-β, etc.(tabel I).

Celulele musculare netede proliferate dobândesc proprietăţi asemănătoare macrofagelor, înglobând LDL, precum şi proprietăţi secretorii, producând fibre de colagen şi proteoglicani, care realizează o capsulă fibroasă ce include materialul lipidic extracelular şi detritusurile celulare.

Înglobarea LDL în celulele musculare netede şi creşterea conţinutului de colesterol esterificat al acestora stimulează sinteza de NO. Producerea de NO, factor inhibitor al proliferării celulelor netede, serveşte ca mecanism de atenuare a acţiunii mitogenilor (PDGF, Il-1, TNF-α) ce sunt supraexprimaţi în leziunile evolutive aterosclerotice.

Creşterea numărului de celule, cât şi dezvoltarea matricei conjunctive pe care stau celulele, determină creşterea grosimii plăcii, care, acum, proemină în lumenul arterial. În această etapă se formează aşa numita placă fibrolipidică sau placă avansată. Studiile necropsice sugerează că sunt necesari 10-15 ani pentru dezvolatrea unei asemenea plăci.

Scanned with OKEN Scanner

Tabel I. Moleculele implicate în dezvolatrea plăcii aterosclerotice

Reglator chimic	Sursă
Platelet-derived growth factor	E,M,P
Basic epidermal growth factor	E,M,S
Heparin-binding epidermal growth factor-like growth factor	M,S
Insulin-like growth factor 1	M,S,P
Il-1	E,M,S,L
TNF-a	E,M,S,L
TGF-b	M,S,L,P
Colony-stimulating factors	E,M,N,L
Monocyte chemoattractant protein-1	E,M,N
LDL oxidate	E,M,N
γ-IFN	M,L
IL-2	M
Oxid nitric	E, N
Vascular endothelial growth factor	M,N

E, endoteliu; M, macrofage; N, celule musculare netede; L, limfocite; P, plachete.

PROCESUL INFLAMATOR ÎN ATEROGENEZĂ

Aterogeneza poate fi privită ca o afecţiune cronică de tip inflamator, factorii care pot produce leziuni endoteliale, determinând şi declanşarea unui proces inflamator vascular, cu rol în iniţierea şi, apoi, dezvoltarea aterosclerozei.

Aterogeneza poate fi privită ca o boală esenţială cronică de tip inflamator, factorii care pot produce leziuni endoteliale, determinând şi declanşarea unui proces inflamator vascular, cu rol în iniţierea şi, apoi, dezvoltarea aterosclerozei. În multe situaţii, agenţii exogeni pot acţiona numai ca factori declanşatori (promotori) ai procesului aterogen, iar acesta se autoperpetuează ulterior. În acest sens, studii experimentale au arătat că ateroscleroza indusă la iepuri printr-o dietă hipercolesterolemiantă continuă să se dezvolate şi după încetarea acestui regim. Mecanismul autoperpetuării acestui proces aterogen este, de fapt, efectul fenomenului inflamator intrinsec ce se dezvoltă la nivelul peretelui arterial: chemotactism important, eliberarea de factori proinflamatori, de creştere şi proliferare, de factori vasoactivi, proagreganţi, de specii reactive de oxigen, citokine, etc. Toţi aceşti factori conduc şi la dezorganizarea mecanică a endoteliului, element important în închiderea unor multiple cercuri vicioase fiziopatologice.

Procesul inflamator de la nivel vascular conduce la formarea locală a unor cantităţi sporite de specii reactive de oxigen şi la modificarea oxidativă a LDL. Ori, LDL oxidate sunt

Scanned with OKEN Scanner

imunogene, fiind capabile să inducă formarea unor autoanticorpi (anti LDL oxidate) într-o proporţie foarte crescută la pacienţii cu ateroscleroză avansată. Aceşti autoanticorpi reacţionează cu forma oxidată a apoproteinei B din structura LDL, formând, astfel, nişte complexe imune, care, chiar dacă nu sunt implicate în iniţierea procesului aterogen, sunt responsabile de amplificarea fenomenelor inflamatorii locale, ce reprezintă în fond mecanisme patogenice de bază în aterogeneză.

Prezenţa limfocitelor la nivelul plăcilor de ateroscleroză sugerează că aterogeneza este, cel puţin în parte, un proces imunologic. Într-un studiu imunohistologic de amploare, compararea segmentelor aortice de la tineri (30-60 ani) cu cele de la persoane peste 60 ani, care nu au decedat de boli asociate aterosclerozei, a arătat că limfocitele T (LT) predomină faţă de macrofage la nivelul zonei de tranziţie dintre intima normală şi striurile lipidice.

Citokinele produse de LT pot avea efect asupra aterogenezei astfel: IL-2 activează monocitele, IL-6 are efect procoagulant asupra celulei endoteliale, IL-1 exprimă moleculele de adeziune, are efecte procoagulante şi induce proliferarea celulelor musculare netede.

APOPTOZA CELULELOR ENDOTELIALE ÎN ATEROSCLEROZĂ

Activarea apoptozei ar putea fi un prim pas în dezvoltarea leziunilor aterosclerotice. Factorii proaterosclerotici, cum ar fi LDL oxidate, speciile reactive de oxigen, citokinele inflamatorii, pot induce apoptoza celulelor endoteliale.

Leziunea celulară endotelială este un eveniment cheie în patogeneza aterosclerozei. Celule endoteliale din zonele expuse leziunii, unde ateroscleroza se dezvoltă preferenţiel, se caracterizează printr-o creşterea a turnover-ului celular. Activarea suicidului celular, care duce la apoptoză,ar putea fi un prim pas în dezvoltarea leziunilor aterosclerotice. Această ipoteză este susţinută de descoperirea că factorii proaterosclerotici, cum ar fi LDL oxidate, speciile reactive de oxigen, glucoza şi citokinele inflamatorii, pot induce apoptoza celulelor endoteliale. Din contra, factorii ateroprotectori, cum ar fi estrogenii, oxidul nitric sau antioxidanţii, previn apoptoza celulelor endoteliale. Mai mult, fluxul laminar, care pare a fi unul dintre cei mai puternici factori antiaterosclerotici endogeni, aşa cum o dovedeşte natura focală a leziunilor aterosclerotice în ariile cu flux turbulent sau scăzut, protejează celulele endoteliale de moartea apoptotică.

Scanned with OKEN Scanner

IV. COMPLICAREA PLĂCII ATEROSCLEROTICE

Rezultatul dezvoltării procesului de ateroscleroză este, fie formarea unei capsule de țesut conjunctiv dens, fibros care acoperă leziunea, când predomină sinteza de țesut conjunctiv, fie o capsulă de țesut conjunctiv subțire, friabilă, susceptibilă la ruptură, când predomină sinteza de enzime proteolitice. Dacă capsula fibroasă este subțire, sub acțiunea forțelor rezultate din curgerea turbionară a sângelui, așa cum se întâmplă în locurile de bifurcație sau de emergență a trunchiurilor arteriale, ea se poate rupe, cu producerea de leziuni hemoragice sau a unor trombi ocluzivi.

Ruperea plăcilor ateroscleroticeRuperea plăcilor aterosclerotice apare, în special, în cazul plăcilor cu depozit lipidic mai mare.

Faza terminală a aterosclerozei se asociază cu ruperea plăcilor aterosclerotice, în special ale celor cu depozit lipidic mai mare (mai mult de 40% din volumul total al plăcii) și caracterizate printr-un raport celule musculare netede/celule spumoase redus. Factorii care favorizează ruptura plăcii de aterom sunt:

- existența celulelor musculare netede moarte
- acumularea celulelor spumoase
- degradarea proteolitică și mecanică
- fisurarea învelișului fibros
- hemoragii intramurale
- creșterea miezului "lipidic"
- prezența produșilor citotoxici, inclusiv a LDL oxidate
- prezența infiltratului inflamator: macrofage, limfocite T activate

Factorii implicați în ruptura plăcilor de aterom sunt *mecanici* sau *inflamatori*.

Ruptura plăcii poate fi superficială, când are loc numai denudarea endoteliului și a celor mai superficiale fibre de colagen, sau profundă, când ruptura cuprinde tot stratul de colagen, extinzându-se până la depozitul ateromatos. În cazul rupturilor profunde, sângele pătruns în placă intră în contact cu factori tromboplastinici, declanșându-se, astfel, activarea trombocitelor și a sistemului coagulării. Se formează inițial un tromb intramural care uneori nici nu se extinde prin fisură în lumen. Alteori trombusul se dezvoltă rapid în lumen, propagându-se descendent sau ascendent. Porțiunea intramurală a trombusului este formată predominant din fibrină și foarte puține trombocite.

În cazul rupturilor, sângele pătruns în placă intră în contact cu factori tromboplastinici, declanșându-se, astfel, activarea trombocitelor și a sistemului coagulării. Se formează inițial un *tromb intramural* sau *intraluminal*.

Afectarea endoteliului și agregarea trombocitelor, precum și distrugerea celulelor spumoase duc la formarea de factori tisulari de creștere, ce induc, la rândul lor, proliferarea și migrarea monocitelor și a celulelor spumoase netede. Celulele musculare netede migrează în spațiul subendotelial și continuă să prolifereze ducând la formarea unei neointime.

Scanned with OKEN Scanner

IV. ETIOLOGIA ATS

Cercetările etiologice privind ATS au relevat că apariţia manifestărilor clinice se asociază cu prezenţa mai multor factori, ceea ce sugerează o etiologie multifactorială a bolii (tabel II).

Tabel II. Factori majori de risc pentru ateroscleroză

	Factori de risc
Factori nemodificabili	Vârsta Sexul *masculin* Predispoziţia familială
Factori modificabili	Dislipidemia Hipertensiunea Fumatul Diabetul Obezitatea Sedentarismul

FACTORII DE RISC

Factorii de risc nemodificabili

Vârsta

Manifestările clinice ale ATS apar mai frecvent după deceniul al 4-lea de viaţă, mai ales la bărbaţi.

Vârsta este un factor de risc major nemodificabil, manifestările clinice ale ATS apărând în general după deceniul al 4-lea de viaţă la bărbat şi după deceniul al 5-lea de viaţă la femeie.

Sexul masculin

Bărbaţii sunt mai expuşi riscului aterosclerotic decât femeile. Femeile sunt protejate faţă de ATS până la menopauză, cu excepţia cazurilor când există diabet , hiperlipidemie sau hipertensiune severă. După menopauză, protecţia scade lent, astfel că, frecvenţa infarctului de miocard la cele două sexe devine egală între decada a 7-a şi a 8-a de viaţă. Între 35 şi 55 ani, femeile au o mortalitate prin boli cardiovasculare de 5x mai scăzută decât bărbaţii.

Antecedentele familiale (Predispoziţia familială)

Există o predispoziţie familială bine definită la ATS sau la bolile coronariene ischemice.

În unele cazuri este vorba de o agregare familială a altor factori de risc, cum ar fi hipertensiunea şi diabetul. În alte

Scanned with OKEN Scanner

situaţii, se pot pune în evidenţă tulburări genetice ale metabolismului lipoproteinelor, ceea ce duce la nivele crescute ale lipidelor în sânge. Prototipul tulburărilor genetice ale metabolismului lipidic este hipercolesterolemia familială, dar pe lângă aceasta există un mare număr de dislipoproteinemii familiale.

B. Factorii de risc modificabili

Hipercolesterolemia

Hipercolesterolemia este probabil factorul de risc cel mai important pentru bolile coronariene. De fapt, creşterea riscului cardiovascular se referă la creşterea LDL-colesterolului. Pe de altă parte, de manieră independentă, scăderea HDL-colesterolului reprezintă, de asemenea, un factor de risc cardiovascular (tabel III).

Tabel III. Implicarea lipoproteinelor în aterogeneză

LDL oxidate
- Modifică permeabilitatea endotelială
- Stimulează eliberarea endotelială a unor factori chemotactici pentru monocite (MCP-1, M-CSF)
- Stimulează exprimarea endotelială a moleculelor de adeziune pentru monocite
- Stimulează aderarea trombocitelor la endoteliu
- Inhibă mobilizarea macrofagelor ajunse în spaţiul subendotelial
- Inhibă nitric oxid sintetaza (NOS) din endoteliu şi macrofagele activate
- Stimulează formarea celulelor spumoase
- Prezintă citotoxicitate
- Prezintă antigenitate
HDL-colesterolul
- Stimulează mobilizarea colesterolului intracelular
- Inhibă formarea peroxizilor lipidici
- Inhibă degradarea macrofagelor de către LDL oxidate
- Inhibă sinteza şi secreţia de MCP-1
- Previne citotoxicitatea LDL oxidate asupra celulelor endoteliale şi celulelor musculare netede
Lp (a)
- Stimulează formarea celulelor spumoase
- Inhibă fibrinoliza

Diferitele studii au permis fixarea unor nivele plamatice ale colesterolului care se corelează cu nivelul de risc. Există o relaţie continuă între colesterolemie şi morbiditatea

Scanned with OKEN Scanner

coronariană. Astfel, între nivelul inferior al colesterolemiei de 2 g/l (5,2 mmol/l) şi nivelul superior de 2,8 g/l (7,2 mmol/l), morbiditatea cardiovasculară se multiplică de 4 - 5x. Nivelul ideal al colesterolemiei este, deci, cel care corepunde unui risc acceptabil şi acest nivel este fixat actualmente la 2 g/l. Mai mult, este preferat estimarea LDL-colesterolului, care este un indice de risc lipidic mai bun decât colesterolul total (valorile ideale pentru LDL-colesterolul sunt sub 1,3 g/l).

Morbiditatea cardiovasculară se multiplică de 4 - 5x atunci când colesterol tinde spre 2,8 g/l.

Numeroase argumente pledează actualmente pentru importanţa *in vivo* a particulelor LDL oxidate. Acestea favorizează formarea celulelor spumoase, sunt citotoxice pentru endoteliu, inhibă mobilitatea macrofagelor ajunse în zona subendotelială, stimulează secreţia factorilor chemotactici pentru macrofage. De asemenea, LDL oxidate sunt imunogenice, inducând producţia de anticorpi anti-LDL şi formarea de complexe imune aterogenice.

Rolul antiaterogen direct al particulelor de HDL ar consta în capacitatea acestora de a se fixa la suprafaţa macrofagelor şi de a mobiliza colesterolul intracelular, precum şi în efectul protector antioxidat exercitat faţă de particulele LDL.

Hipertensiunea arterială

Există o relaţie liniară între presiunea arterială şi morbiditatea cardiovasculară. Hipertensiunea arterială se defineşte ca o presiune arterială sistolică superioară valorii de 140 mm Hg sau o presiune arterială diastolică superioară valorii de 90 mm Hg. În peste 90% din cazuri este vorba de o hipertensiune arterială esenţială.

Pacienţii cu hipertensiune arterială au un risc de insuficienţă cardiacă multiplicat cu 5 şi un risc de coronaropatie sau de arterită multiplicat cu 2,5.

Nivelul presiunii arteriale este factorul predictiv major al riscului de accident vascular cerebral şi de insuficienţă cardiacă. Pacienţii cu hipertensiune arterială (TA > 140/90 mm Hg) au un risc de insuficienţă cardiacă multiplicat cu 5 şi un risc de coronaropatie sau de arterită multiplicat cu 2,5.

Hipertensiunea arterială determină o creştere a stresului de forfecare asupra peretelui arterial. Acesta la rândul lui produce lezarea endoteliului, care reprezintă evenimentul iniţial în dezvoltarea ateroslerozei.

Tabel IV. Implicarea HTA în aterogeneză

- Determină leziuni endoteliale
- Stimulează transportul şi acumularea lipoproteinelor în endoteliu
- Stimulează formarea radicalilor liberi de oxigen şi a LDL oxidate
- Stimulează activitatea de sinteza a celulelor musculare netede
- Stimulează acumularea de colagen şi îngroşarea scleroasa a intimei

Scanned with OKEN Scanner

Multe date experimentale evidenţiază că placa aterosclerotică se dezvoltă în zonele arborelui arterial unde presiunea este cea mai mare şi unde curgerea sângelui este turbulentă.
Creşterea presiunii arteriale poate afecta, de asemenea, transportul lipoproteinelor prin endoteliu, determinând acumularea lor în spaţiul subendotelial, prin creşterea fluxului şi descreşterea efluxului. Hipoxia intramurală, care apare în cazul hipertensiunii arteriale, conduce la dezvoltarea radicalilor liberi de oxigen, ceea ce favorizează modificarea oxidativă a lipoproteinelor acumulate în spaţiul subendotelial.
De asemenea, modificarea forţelor hemodinamice stimulează activitatea de sinteză a celulelor musculare netede, determină acumularea de colagen şi îngroşarea scleroasă a intimei. La nivelul mediei, hipertensiunea arterială produce o hipertrofie şi o proliferare a celulelor musculare netede, precum şi o creştere a sintezei de elastină şi colagen.

Fumatul

Este un factor de risc major pentru arterită şi 90% din pacienţii cu această maladie sunt fumători. Pentru alte localizări arteriale, fumatul intervine, de asemena, şi multiplică de 2x riscul datorat altor factori de risc. Pentru localizarea coronariană, fumatul, prin acţiunea sa trombogenă şi vasoconstrictivă, intervine mai ales în accidentele acute, frecvenţa infarctelor şi a morţilor subite fiind semnificativ crescută la fumători.

Tabel V. Implicarea fumatului în aterogeneză

- Acţiune vasoconstrictoare
- Stimulează agregarea plachetară
- Stimulează oxidarea LDL
- Scăderea HDL-colesterolului

Fumatul multiplică de 2x riscul datorat altor factori de risc.

Fumatul, intervine, de asemenea, în accidentele vasculare cerebrale de origine ischemică, al căror risc este multiplicat de 2 până la 5x la fumători. Riscul creşte odată cu cantitatea şi durata tabagismului. Nocivitatea tutunului este, în mod particular, foarte importantă în 2 cazuri: 1. Asocierea fumatului şi contraceptivelor orale la femeia tânără, care poate fi responsabilă de accidente vasculare acute grave (hemiplegia şi infarctul, a căror frecvenţă este scăzută înainte de menopauză, se pot inmulţi cu 20 în cazul asocierii fumat -

Scanned with OKEN Scanner

estroprogestative); 2. Bărbaţii de 40 ani care reiau sportul şi la care continuarea fumatului este periculoasă.
În plus, fumatul favorizează hipertensiunea arterială prin acţiunea vasoconstrictoare a nicotinei, dar şi prin ateromatoza aortică care poate fi responsabilă de o stenoză a arterei renale şi de hipertensiune arterială secundară. De asemenea, monoxidul de carbon sunt incriminaţi în creşterea riscului de tromboză la nivelul plăcii ateromatoase. Funcţia plachetară este alterată la fumători, apărând o creştere semnificativă a agregabilităţii chiar şi după fumarea unei singure ţigări.
Fumatul are o serie de efecte negative şi asupra lipoproteinelor plasmatice. LDL sunt oxidate mai uşor şi, astfel, sunt mai aterogene. Concentraţiile plasmatice de HDL, care este o lipiproteină antiaterogenă, sunt în general mai scăzute la fumători decât la nefumători.

Diabetul

În primul rând, este vorba de diabetul noninsulinodependent, asociat cu supragreutatea. Deseori, diagnosticul nu este cunoscut pentru că glicemia à jeun (pe nemâncate) nu este întotdeauna patologică şi doar la testul de hiperglicemie provocată pe cale orală este posibil diagnosticul. În mai bine de jumătate de cazuri, există anomalii ale bilanţului lipidic, cu hipertrigliceridemie şi scăderea HDL-colesterolului.

Tabel VI. Implicarea diabetului în aterogeneză

Hiperglicemia determină:
- Dislipoproteinemii (glicarea LDL, hiperVLDL, scăderea HDL)
- Glicarea matricei proteice
- Creşterea sintezei de colagen a celulelor musculare netede
- Creşterea permeabilităţii endoteliale
- Creşterea agregării plachetare
Hiperinsulinismul determină:
- Migrarea şi proliferarea celulelor musculare netede
- Diminuarea activităţii fibrinolitice

Riscul ateromatos este multiplicat cu 2 la diabetici şi corespunde cu dezvoltarea macroangiopatiei diabetice.

Paralel cu riscul ateromatos, care este multiplicat cu 2 la diabetici şi care corespunde cu macroangiopatia diabetică, diabeticii prezintă şi o microangiopatie, care este o atingere a vaselor de calibru mic. Macroangiopatia reprezintă prima cauză de mortalitate la diabetici, 50-70% din decesele diabeticilor (DZNID) datorându-se complicaţiilor

Scanned with OKEN Scanner

macroangiopatice. Evoluţia macroangiopatiei este rapidă, cu particularităţi pentru fiecare teritoriu. Pentru localizarea coronariană, ischemia este frecvent silenţioasă şi mortalitatea prin infarct de miocard este dublă, comparativ cu nondiabeticii. Accidentele vasculare cerebrale, care sunt cele mai frecvente, sunt asociate cu o mortalitate foarte mare în faza acută; arterita membrelor inferioare este precoce şi distală.

Mecanismele prin care diabetul ar putea fi implicat în aterogeneză sunt următoarele: prezenţa dislipidemiilor, mai ales a LDL glicate, care favorizează transformarea macrofagelor în celule spumoase; glicarea matricei proteice, ca urmare a hiperglicemiei; creşterea sintezei de colagen de către celulele musculare netede; creşterea permeabilităţii pentru lipoproteinele plasmatice, cum ar fi LDL; atragerea monocitelor-macrofagelor. În sfârşit, hiperinsulinismul, frecvent în diabetul zaharat noninsulinodependent, ar putea determina migrarea şi proliferarea celulelor netede. De asemenea, hiperinsulinismul ar putea favoriza apariţia complicaţiilor aterosclerozei prin diminuarea activităţii fibrinolitice şi stimularea dezvoltării sclerozei arteriale.

Obezitatea

Depăşirea greutăţii ideale cu peste 30% creşte riscul de mortalitate prin boli cardiovasculare ischemice. Riscul pare să fie asociat, în special, cu depunerea adipozităţii în regiunea abdominală (obezitate centrală), faţă de adipozitatea localizată mai ales în zona gluteală şi la nivelul membrelor. Factori genetici ar putea să determine această distribuţie variabilă a adipozităţii, deoarece obezitatea abdominală este asociată frecvent cu hipertrigliceridemie, scăderea toleranţei la glucoză şi hipertensiunea arterială. Această asociere, denumită sindromul X metabolic, corespunde, probabil, unei insulinorezistenţe; la pacienţii cu acest sindrom, riscul complicaţiilor cardiovasculare ischemice este major.

Prezenţa factorilor multipli are un efect sinergic. Astfel, dacă sunt prezenţi 3 factori de risc riscul de infarct este 7x mai mare decât în prezenţa unui singur factor.

Sedentarismul

Activitatea fizică pare să reducă riscul de moarte subită, care este cel mai adesea o consecinţă a bolilor coronariene ischemice. Principalele mecanisme antiaterogene ale exerciţiului fizic ar fi creşterea HDL-colesterolului şi diminuarea LDL oxidate.

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

Alți factori de risc și interrelațiile dintre factorii de risc

Alți factori de risc mai includ: tipul A de personalitate, hiperuricemia, utilizarea contraceptivelor orale. De asemenea, s-a observat asocierea dintre consumul de cafea și creșterea colesterolemiei.

În sfârșit, este important de menționat că prezența factorilor multipli are un efect sinergic. Astfel, dacă sunt prezenți 3 factori de risc (hiperlidemia, hipertensiunea și fumatul), riscul de infarct este 7x mai mare decât în prezența unui singur factor. Prezența a 2 factori de risc crește riscul cardiovascular de 4x. Pe de altă parte, și situația inversă este posibilă: ateroscleroza se poate dezvolta chiar și în absența oricărui factor de risc aparent. Aceasta subliniază existența unor alte anomalii cauzale, care încă nu au fost precizate.

TESTE

Întrebări tip complement simplu

1. LDL oxidate sunt implicate în patogenia aterosclerozei prin următoarele acțiuni cu o EXCEPȚIE:
   A. Scad permeabilitatea endotelială
   B. Stimulează eliberarea endotelială a unor factori chemotactici pentru monocite (MCP-1, M-CSF)
   C. Stimulează exprimarea endotelială a moleculelor de adeziune pentru monocite
   D. Stimulează aderarea trombocitelor la endoteliu
   E. Stimulează formarea celulelor spumoase

2. Hipertensiunea intervine în patogenia aterosclerozei prin următoarele mecanisme cu o EXCEPȚIE:
   A. Determină leziuni endoteliale
   B. Stimulează transportul și acumularea lipoproteinelor în endoteliu
   C. Stimulează formarea radicalilor liberi de oxigen și a LDL oxidate
   D. Stimulează activitatea de contracție a celulelor musculare netede
   E. Stimulează acumularea de colagen și îngroșarea scleroasa a intimei

3. Fumatul este implicat în dezvoltarea aterosclerozei prin următoarele mecanisme cu o EXCEPȚIE:

A. Acțiune vasodilatatoare
B. Stimulează agregarea plachetară
C. Stimulează oxidarea LDL
D. Scăderea HDL-colesterolului
E. Creșterea riscului trombotic

4. Hiperglicemia este implicată în patogenia aterosclerozei prin următoarele mecanisme cu o EXCEPȚIE:

A. Creșterea HDL
B. Glicarea matricei proteice
C. Creșterea sintezei de colagen a celulelor musculare netede
D. Creșterea permeabilității endoteliale
E. Creșterea agregării plachetare

5. Următorii factori de risc pot fi modificabili cu o EXCEPȚIE:

A. Hipertensiunea arterială
B. Fumatul
C. Diabetul zaharat
D. Hipercolesterolemia familială
E. Obezitatea

Întrebări tip complement grupat

La următoarele întrebări răspundeți după modelul de mai jos:

A. Dacă afirmațiile 1, 2 și 3 sunt corecte
B. Dacă afirmațiile 1 și 3 sunt corecte
C. Dacă afirmațiile 2 și 4 sunt corecte
D. Dacă numai afirmația 4 este corectă
E. Dacă toate afirmațiile sunt corecte sau nici o afirmație nu este corectă

6. Care din următoarele afirmații caracterizează rolul antiaterogen al HDL:

1. Stimulează mobilizarea colesterolului intracelular
2. Inhibă formarea peroxizilor lipidici
3. Inhibă degradarea macrofagelor de către LDL oxidate
4. Stimulează sinteza și secreția de MCP-1
5. Crește citotoxicitatea LDL oxidate asupra celulelor endoteliale și celulelor musculare netede

Scanned with OKEN Scanner

7. Care din următorii factori cresc permeabilitatea endotelială:

1. LDL oxidate
2. Citokinele
3. Hipertensiunea arterială
4. Virusurile Herpes
5. Hiperhomocisteinemia

8. Care din următoarele afirmaţii caracterizează etapa de recrutare a monocitelor circulante:

1. Monocitele sunt recrutate pasiv la endoteliu în zonele de turbulenţă sanguină crescută
2. MCP-1, sintetizată de endoteliu, are efect chemotactic asupra monocitelor
3. Aderarea monocitelor la endoteliu este facilitată de exprimarea de către endoteliu a moleculelor de adeziune VCAM-1
4. Monocitele sunt atrase la nivel subendotelial de prezenţa LDL oxidate
5. LDL oxidate imobilizează monocitele/macrofagele la nivelul spaţiului subendotelial

9. Care din următoarele afirmaţii caracterizează formarea celulelor spumoase:

1. Macrofagele exprimă într-o măsură limitată receptorul LDL
2. Macrofagele exprimă un receptor scavenger
3. Receptorul scavenger preia particulele de LDL oxidate
4. Receptorul scavenger este reglat printr-un mecanism de feed-back
5. Acumularea de celule spumoase nu modifică aspectul intimei

10. Care din următoarele afirmaţii caracterizează necroza celulelor spumoase:

1. LDL oxidate determină liza celulelor spumoase (efect citotoxic)
2. HDL împiedică efectul citotoxic al LDL oxidate
3. Diminuarea capacităţii antioxidante a celulelor spumoase favorizează necroza lor
4. Necroza celulelor spumoase duce la formarea părţii dure a plăcii de aterom
5. Eliberarea de lipide şi factori proinflamatori din celulele spumoase conduce la limitarea procesului aterogen

Scanned with OKEN Scanner

11. Care din următoarele afirmaţii caracterizează etapa de migrare şi proliferare a celulelor netede:

1. **Principalul factor chemotactic şi mitogen este PDGF**
2. **PDGF este produs de trombocite, celule endoteliale, macrofage şi celule musculare netede**
3. **Sinteza PDGF este stimulată de citokine produse de macrofage (IL-1, TNF-α, TGF-α)**
4. **PDGF acţionează prin fosforilarea unor proteine citoplasmatice sau asociate membranei, care duc la activarea protooncogenelor c-myc şi c-fos**
5. **Genele c-myc şi c-fos sumt implicate în proliferarea celulară**

Întrebări tip asociere simplă

Asociaţi următoarele celule cu rolul lor în patogenia aterosclerozei:

12. Celule endoteliale
13. Macrofage
14. Celule musculare netede
15. Plachete
16. Limfocite T

A. **Eliberarea factorului de proliferare PDGF**
B. **Exprimarea moleculelor de adeziune VCAM-1**
C. **Ingurgitarea LDL oxidate**
D. **Sinteză crescută de colagen**
E. **Eliberarea citokinelor cu rol în activarea monocitelor, celulelor endoteliale, proliferarea celulelor musculare neted**

Întrebări tip cauză-efect

La întrebările cu DEOARECE răspundeţi după următorul model:

A. Dacă ambele afirmaţii sunt adevărate şi între ele există o relaţie cauză-efect
B. Dacă ambele afirmaţii sunt adevărate, dar între ele nu există relaţie cauză-efect
C. Dacă prima afirmaţie este adevărată, iar a doua este falsă
D. Dacă prima afirmaţie este falsă, iar a doua este adevărată
E. Dacă ambele afirmaţii sunt false

Scanned with OKEN Scanner

17. Bărbaţii sunt mai expuşi riscului aterosclerotic DEOARECE la aceştia HDL-colesterolul este mai crecut decât la femei.

18. Ruperea plăcilor de aterom poate favoriza dezvoltarea procesului aterogen DEOARECE ruperea plăcilor poate duce la formarea unui tromb ocluziv.

19. LDL oxidate stimulează aderarea monocitelor la endoteliu DEOARECE aceste particule sunt citotoxice pentru endoteliu.

20. Diabetul zaharat reprezintă un factor de risc aterogen DEOARECE hiperglicemia determină alterări în metabolismul lipidelor.

Scanned with OKEN Scanner

Capitolul 13.

FIZIOPATOLOGIA ECHILIBRULUI HIDRO-ELECTROLITIC

NOŢIUNI DE FIZIOLOGIE

1. Repartiţia apei în organism

Apa totală reprezinta circa 60% din greutatea organismului, apa intracelulară reprezentând 2/3 şi apa intracelulară 1/3 din apa totală.

Apa este cel mai important component al corpului omenesc. Reprezintă între 55-60% din greutatea corpului la bărbat şi între 45-60% la femeie. Apa în organism este distribuită în două mari sectoare: intracelular şi extracelular. Sectorul intracelular reprezintă 2/3 din apa totală (40% din greutatea corpului). Sectorul extracelular reprezintză 1/3 din apa totală (20% din greutatea corpului) şi este subdivizat în sectorul plasmatic (5% din greutatea corpului) şi sectorul interstiţial (15% din greutatea corpului).

Schimburile de apă între sectorul intracelular şi sectorul extracelular depind în principal de diferenţa de osmolaritate care se poate stabili de o parte şi de alta a membranei celulare, deci de variaţiile concentraţiei extracelulare de osmoli.

2. Electroliţii în organism

Sodiul (Na^+) şi este principalul cation , iar clorul (Cl^-) este principalul anion extracelular. În celulă, potasiul (K^+) este principalul cation, iar proteinele şi fosfaţii sunt principalii anioni.

Repartiţia electroliţilor în organism

Electroliţii sunt ioni încărcaţi pozitiv sau negativ care se găsesc în soluţie în lichidele organismului. Sodiul (Na^+) este principalul cation extracelular şi potasiul (K^+) este principalul cation intracelular. Înăuntrul celulei principalii anioni sunt proteinele şi fosfaţii, pe când în lichidele extracelulare predomină clorul (Cl^-) şi bicarbonatul (HCO_3^-) (tabel I).

Osmolalitatea

Lichidele organismului au compoziţii diferite. Totuşi, pe când concentraţia substanţelor poate fi diferită în diferitele lichide ale organismului, numărul total de particule solvite este acelaşi. Compartimentele corpului sunt separate prin membrane semipermeabile prin care apa se poate mişca liber. *Osmoza* este procesul difuzie a apei datorită gradientului de concentraţie. *Osmolalitatea* reprezintă numărul de particule solvite pe kilogram de soluţie. La om, osmolalitatea serului (şi a tuturor lichidelor cu excepţia urinii) este cuprinsă între 280-300 mmol/kg. *Osmolaritatea* reprezintă numărul de particule pe litru de soluţie (mmol/L). Termenii osmolalitate şi omolaritate

Scanned with OKEN Scanner

sunt interschimbabili în practica medicală, dearece diferența este neglijabilă.

Tabel I. Distribuția apei și electroliților la adult

INTRACELULAR (40% din greutatea corpului)	EXTRACELULAR (20% din greutatea corpului)	
Cationi Na^+ = 12 mEq/l; Ca^{2+} = 4 mEq/l K^+ = 150 mEq/l; Mg^{2+} = 34 mEq/l **Anioni** Cl^- = 4 mEq/l; HCO3- = 12 mEq/l HPO_4^{2-}, $H2PO_4^-$ = 40 mEq/l Proteine = 54 mEq/l Alți anioni = 90 mEq/l	**Cationi** Na^+ = 142 mEq/l K^+ = 4,3 mEq/l **Anioni** Cl^- = 104 mEq/l HCO_3^- =24 Eq/l HPO_4^{2-}, $H2PO_4^-$ = 2 mEq/l Proteine = 14 mEq/l Alți anioni = 5,9 mEq/	Ca^{2+}=2,5mEq/l Mg^{2+}=1,1mEq/l
	PLASMĂ *(5% din greutatea corpului)*	INTERSTIȚIU (15% din greutatea corpului)

Osmolalitatea reprezintă numărul de particule solvite pe kilogram de soluție (280-300 mmol/kg). Osmolalitatea sectorului intracelular (IC) este întotdeauna aceiași ca și osmolalitatea sectorului extracelular (EC).

Presiunea osmotică trebuie să fie întotdeauna aceiași de ambele părți ale membranei celulare, iar apa se mișcă pentru a menține aceiași osmolalitate, chiar dacă această mișcare produce micșorarea sau mărirea volumului celulei. Osmolalitatea sectorului intracelular (IC) este întotdeauna aceiași ca și osmolalitatea sectorului extracelular (EC). Cele două compartimente conțin soluții izotone. Osmolalitatea totală este formată atât din componenții efectivi cât și din cei inefectivi. Osmolii efectivi nu pot trece liber prin membrana celulară și sunt distribuiți sectorului IC sau EC. Osmolalitatea efectivă a unei soluții este denumită și tonicitate. Osmolii inactivi trec liber membrana celulară și ei nu sunt capabili să afecteze mișcarea apei între compartimente. Asemenea solviți inactivi (ex. uree, etanol, metanol) contribuie la osmolalitatea totală, dar nu și la tonicitate (tabel II).

Tabel II. Osmolalitatea și tonicitatea

Osmolalitatea = totală	Osmolalitatea efectivă (tonicitatea)	+ Osmolalitatea inefectivă
	$(2Na^+)$ + glucoza	+ uree
	manitol, glicină	
	Influențează distribuția apei EC-IC	Nu influențează distribuția apei EC-IC

Scanned with OKEN Scanner

Presiunea oncotică

Presiunea oncotică este presiunea exercitată de către proteine de-a lungul membranei celulare. Efectul presiunii oncotice este mic în comparaţie cu cel al presiunii osmotică şi devine important în patul capilar, care este permeabil doar pentru acele particule (anioni şi cationi) care exercită presiune osmotică.

3. Mişcările apei şi electroliţilor

Transferul apei între compartimente este pasiv, pe când distribuţia Na^+ şi K^+ între mediul EC şi IC depinde de un transport activ mediat de pompa Na^+/K^+ de la nivelul membranei celulare.

Lichidele organismului şi substanţele solvite în ele sunt în continuă mişcare. Mai întâi, oxigenul este preluat la nivel pulmonar, iar nutrimentele, lichidele şi electroliţii sunt preluate de tractul gastrointestinal. Ele devin, astfel, o parte a spaţiului intravascular (IV), şi sunt transportate în diferite regiuni ale corpului prin sistemul circulator. Mai apoi, lichidele din spaţiul IV, şi substanţele dizolvate în ele, sunt interschimbate cu cele din spaţiul interstiţial (IS) prin intermediul membranei capilare semipermeabile. În sfârşit, lichidele IS şi constituenţii săi sunt interschimbaţi cu cele din compartimentul IC, prin intermediul membranei celulare, care are o permeabilitate selectivă.

În timp ce transferul apei între compartimente este pasiv, distribuţia sodiului şi potasiului între mediul EC şi IC depinde de un transport activ mediat de pompa Na^+/K^+ de la nivelul membranei celulare.

4. Schimburile de apă şi electroliţi între compartimentele organismului

Distribuţia apei între compartimentul intravascular şi cel interstiţial este determinată de echilibrul dintre *presiunea hidrostatică* a sângelui capilar şi *presiunea coloid-osmotică* (oncotică).

Schimburile între compartimentele intravascular şi interstiţial

Sodiul nu joacă un rol important în mişcarea apei între plasmă şi spaţiul interstiţial, deoarece concentraţia sodiului este aproape egală în ambele compartimente. Distribuţia apei între cele două compartimente este determinată de *presiunea hidrostatică* a sângelui capilar, produsă prin acţiunea de pompare a sângelui de către inimă, şi de contrabalansarea acesteia de către *presiunea coloid-osmotică* (oncotică) produsă în principal de albuminele serice.

Schimburile între compartimentele extracelular şi intracelular

Mişcarea apei între compartimentul EC şi IC este determinată de forţe osmotice. Clorura de sodiu în spaţiul EC, pe de o parte, şi potasiul împreună cu solviţii organici din IC, pe de altă parte, sunt principalii solviţi care determină mişcările apei. Deoarece Na^+ reprezintă peste 90% din particulele din spaţiul EC, el are un efect major asupra apei şi distribuţiei acesteia. Apa se deplasează cu uşurinţă şi rapid de-a lungul membranelor celulare până când echilibrul osmotic este restabilit. Dacă osmolalitatea creşte în spaţiul EC (care devine hiperosmotic),

Scanned with OKEN Scanner

Mişcarea apei între compartimentul EC şi IC este determinată de forţe osmotice. Dacă osmolalitatea creşte în spaţiul EC, apa din compartimentul IC trece în cel EC, determinând scăderea volumului celulei.

apa din compartimentul IC trece în cel EC, scăzând, astfel, volumul celulei. Dacă osmolalitatea scade în spaţiul EC (care devine hipoosmotic), apa trece din compartimentul EC în cel IC, crescând volumul celulei.

Tabel III. Aportul şi pierderile zilnice de apă şi electroliţi la adulţi

Aportul		Pierderea	
Lichide ingerate	1200 ml	Rinichi (urină)	1500 ml
Apa din alimentele solide	1000 ml	Intestin (materii fecale)	200 ml
Arderea alimentelor	300 ml	Plămâni (în aerul expirat)	400 ml
Total	= 2500 ml	Piele (transpiraţie, evaporare)	400 ml
		Total	= 2500 ml

5. Schimburile dintre organism şi mediul înconjurător

Aportul de apă (2500 ml) este echilbrat de pierderile renale (1500 ml), digestive (200 ml), respiratorii (400 ml) şi cutanate (400 ml).

Echilibrul dintre aportul şi excreţia hidro-electrolitică reprezintă balanţa externă. Necesarul zilnic de apă pentru adulţii sau copiii normali este de 1500 ml/m^2. Apa şi electroliţii intră în organism prin tubul digestiv. Apa este, de asemenea, formată prin arderea alimentelor, oxidarea fiecăror 100 calorii furnizând aproximativ 14 ml apă. Astfel, o dietă de 2100 calorii/zi va produce cca 300 ml apă endogenă.

Apa este, în mod normal, pierdută din organism în mediul înconjurător pe 4 căi: renală (urină), digestivă (materii fecale), respiratorie (vapori de apă în aerul expirat) şi tegumentară (prin evaporare şi transpiraţie). Pierderea de apă prin plamâni şi piele este cunoscută sub numele de pierdere insensibilă de apă. Pierderea insensibilă de apă reglează temperatura corpului. Aportul minim de apă este reprezentat de apa necesară pentru a înlocui pierderile pe toate căile (2500 ml/zi pentru un adult), iar aportul maxim este acela care poate fi excretat de către rinichi. Pierderea insensibilă de apă prin plămâni şi piele, precum şi prin intestin, este obligatorie (cca 1 l). Pierderile obligatorii sunt acele pierderi de lichide care sunt esenţiale pentru excreţia deşeurilor organismului. Există, de asemenea, un volum obligatoriu de urină, care este direct proporţional cu excreţia solviţilor (în principal, uree, Na^+ şi K^+). Dacă 600 mOsm de solviţi sunt excretaţi pe zi şi capacitatea maximă de concentrarea a rinichilor este de 1200

Scanned with OKEN Scanner

mOsm/l, atunci debitul minim obligatoriu de urină este de 500 ml/zi (tabel III).

6. Reglarea balanței externe a apei și sodiului

Pentru menținerea concentrației electroliților (și a presiunii lor osmotice), precum și pentru menținerea volumului total de apă din organism intervin o serie de mecanisme homeostatice. Balanța normală a apei și electroliților este consecința echilibrului dinamic dintre lichidele ingerate, pe de o parte, și activitatea organelor și sistemelor organismului, pe de altă parte. Rinichii mediază majoritatea mecanismelor de control a apei și electroliților. La rândul lor, rinichii răspund la un număr de hormoni, pentru realizarea funcției sale reglatoare.

Deoarece Na^+ este distribuit în special sectorului EC, conținutul total în Na^+ al organismului determină volumul spațiului EC).

Reglarea metabolismului sodiului și reglarea volemiei

Deoarece Na^+ este distribuit în special sectorului EC, conținutul total în Na^+ al organismului este determinantul volumului spațiului EC, care este monitorizat de baroreceptorii de înaltă presiune (arteriali) și joasă presiune (venoși). Printre aceștia sunt receptorii de joasă presiune din atrii sau venele toracice și baroreceptorii de înaltă presiune din sinusul carotidian și aparatul juxtaglomerular renal. Ca răspuns la semnalele de la asemenea receptori, volumul EC este modulat prin reglarea excreției de Na^+. Reabsorbția renală este determinată de:

- rata filtrării glomerulare
- angiotensina II
- aldosteron
- sistemul nervos simpatic
- hormonii natriuretici

Rata filtrării glomerulare (RFG) tinde să crească odată cu expansiunea volemică și să scadă odată cu depleția volemică, ambele contribuind la modificările balanței sodiului. Totuși, tulburările RFG nu sunt obligatorii pentru menținerea echilibrului sodiului. Ca exemplu, pacienții în stadiul terminal al insuficienței renale cronice pot avea o reduce substanțială a RFG. Cu toate acestea, ei sunt, de obicei, capabili să regleze excreția sodiului pentru a fi în echilibru cu ingestia.

Angiotensina II . Sectreția de renină este stimulată de hipovolemie, și în final conduce la producerea de angiotensină II. Aceasta are 2 acțiuni majore: a) crește presiunea sângelui prin vasoconstricție arterială, și astfel induce direct retenția de sodiu; b) crește secreția de aldosteron.

Aldosteronul stimulează reabsorbția de sodiu la nivelul tubilor distali. Aldosteronul crește, de asemenea, excreția de K^+.

Scanned with OKEN Scanner

Sistemul nervos simpatic. Tonusul simpatic şi secreţia de catecolamine de la nivelul glandei medulosuprarenale sunt reduse de expansiunea volemica şi crescute de depleţia volemică. Astfel, scăderea volumului circulant efectiv, datorită pierderii de lichide sau scăderii perfuziei tisulare, cum se întâmplă în ciroza hepatică sau insuficienţa cardiacă, se asociază cu creşterea activităţii simpatice sistemice şi renale. Reabsorbţia renală tubulară de Na^+ este crescută atât prin efect adrenergic direct, cât şi prin creşterea secreţiei de angiotensină II şi aldosteron.

Peptidul atrial natriuretic. Distensia atrială datorată expansiunii volumului intravascular eliberează ANP de la nivelul miocitelor atriale. ANP se leagă de receptori din muşchiul neted vascular, tubii renali, cortexul adrenal şi creier. Aceşti receptori utilizează GMP ca mesager secund, acesta produce vasodilataţie, natriureză, precum şi inhibarea secreţiei de aldosteron şi supresia eliberării de ADH şi renină.

Reglarea metabolismului apei şi reglarea osmolarităţii

Conţinutul în apă al organismului este reglat prin combinarea a 2 mecanisme:

- **setea**
- **secreţia de ADH**

Setea.

Centrul setei este localizat în aria preoptică laterală a hipotalamusului. Stimularea centrului setei se realizează prin 2 mecanisme: osmotic şi nonosmotic.

a). Stimularea osmotică

Centrul hipotalamic al setei este stimulat de o creştere a osmolalităţii de aproximativ 4 mmol/l.

Când apa este pierdută osmolalitatea spaţiului EC, interstiţial şi intravascular, creşte şi stimulează osmoreceptorii din hipotalamus. Când concentraţia Na^+ creşte cu aproximativ 2 mEq/l peste normal (sau osmolaritatea creşte cu cca 4 mmol/l) se ajunge la un nivel al setei care determină persoana să bea apă. Acesta este considerat "pragul ingestiei de apă". În mod obişnuit, persoana bea atâta apă cât este necesar pentru a aduce sectorul EC la normal, adică până la stadiul de saturaţie. Deoarece rinichii excretă continuu lichid şi, de asemenea, lichidele sunt pierdute permanent prin evaporare la nivelul pielii şi plămânilor, organismul se deshidratează continuu. Volumul spaţiului EC scade, iar concentraţia sa în Na^+ şi alte elemente osmotice creşte, astfel că după o periodă de timp ingestia de apă este din nou stimulată. Prin acest mecanism, atât concentraţia de Na^+, cât şi osmolalitatea sectorului EC sunt precis controlate.

b). Stimularea nonosmotică

Deshidratarea intracelulară. **Orice factor ce produce deshidraterea intracelualară va conduce şi la senzaţia de sete. Cea mai frecventă situaţie care duce la deshidratare celulară este creşte osmolarităţii extracelulare. Totuşi o pierdere excesiva de K^+ din organism, va duce la scăderea K^+ din celulele centrului setei şi la deshidratare celulară.**

Scanned with OKEN Scanner

Angiotensina II acţionează asupra unui centru specializat localizat pe suprafaţa ventricolului III.

Scăderea debitului cardiac. Pacienţii cu debit cardiac scăzut, cum ar fi în insuficienţa cardiacă, dezvoltă frecvent o sete intensă.

Uscăciunea mucoasei bucale. Probabil aceiaşi factori care produc deshidratarea celulară pot produce şi uscăciunea mucoasei bucale.

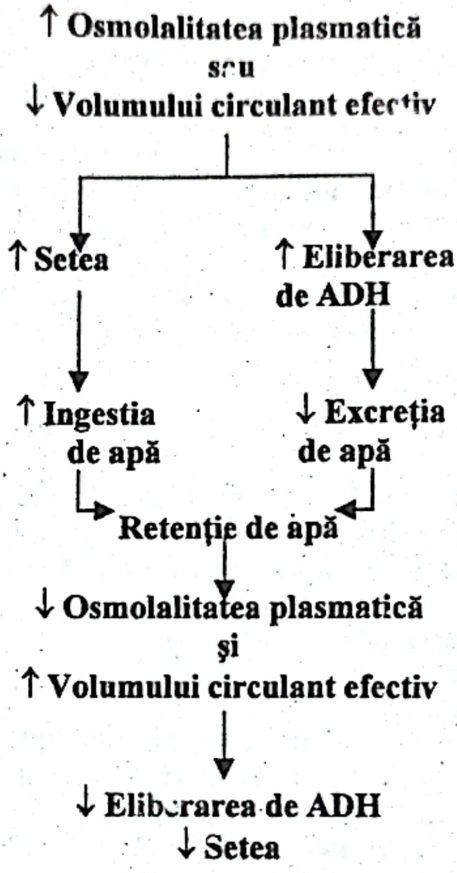


Fig. 1. Reglarea apei în organism

Secreţia de ADH

Secreţia de ADH este reglată prin 2 mecanisme: osmotic şi nonoosmotic.

a). Stimularea osmotică. Este un sistem de control de tip feedback tipic, care se desfăsoară în următoarele etape:

Creşterea osmolalităţii cu circa 2% determină eliberarea de ADH de la nivelul glandei hipofize.

- Creşterea osmolarităţii excită osmoreceptorii localizaţi în nucleii supraoptici ai hipotalamusului
- Excitarea nucleilor supraoptici determină eliberarea de ADH de la nivelul glandei hipofize

ADH creşte permeabilitatea pentru apă a tubilor distali, tubilor colectori şi ductelor colectoare, şi astfel creşte conservarea apei de către rinichi

Scanned with OKEN Scanner

Invers, când ECF devine prea diluat (hipoosmotic) se sintetizează mai puţin ADH şi mai multă apă este pierdută în comparaţie cu solviţii, astfel concentraţia lichidelor extracelulare revine la normal. Modificări ale osmolalităţii de 2% sau mai puţin pot fi detectate de osmoreceptorii din hipotalamus.

b). Stimularea nonosmotică.

Reducerea volumului de sânge circulant şi/sau hipotensiunea. Semnalele nervoase de la receptorii de volum din inimă şi de la baroreceoptori stimulează secreţia de ADH. O reducere de 10% sau mai mare a volemiei poate iniţia eliberarea de ADH, chiar în absenţa modificărilor osmolalităţii plasmatice. Dacă reducerea volemiei este suficient de severă, stimularea medită de volum a eliberării de ADH poate depăşi stimulii osmotici şi să producă retenţie de apă în ciuda diluării progresive a lichidelor organismului.

Scăderea volumului circulant cu aproximativ 10% stimulează eliberarea de ADH. Stimularea mediată de volum a eliberării de ADH poate depăşi stimulii osmotici şi să producă retenţie de apă în ciuda diluării progresive a mediului EC.

Invers, expansiunea volumului extracelular tinde să suprime eliberarea de ADH, chiar şi atunci când lichidele organismului sunt hipertone.

Alţi stimuli nonosmotici. Greaţa şi vărsăturile, hipoglicemia şi durerea pot, de asemenea, stimula eliberarea de ADH.

Conţinutul total de Na^+ din organism este determinat de mecanismele de reglare renale descrise mai înainte. Totuşi, principalul determinant al concentraţiei Na^+ este metabolismul apei, mai degrabă decât conţinutul în Na^+ al organismului. Când, fie mecanismul secreţiei de ADH, fie mecanismul setei este perturbat, celălalt poate, în mod obişnuit, să controleze atât concentraţia Na^+, cât şi osmolalitatea cu o eficienţă satisfăcătoare. Pe de altă parte, dacă amândouă mecanismele sunt afectate simultan, nici Na^+ şi nici osmolalitatea nu mai sunt controlate adecvat. Astfel, mecanismul major pentru controlul concentraţiei Na^+ (şi, de asemenea, pentru osmolalitatea extracelulară) este reprezentat de asocierea sete-secreţie de ADH.

7. Reglarea balanţei interne

Endoteliul capilar acţionează ca o membrană semipermeabilă, fiind foarte permeabilă pentru apă şi majoritatea solviţilor din plasmă cu excepţia proteinelor. Repartiţia apei între cele două compartimente ale sectorului extracelular este determinată de echilibrul dintre presiunea hidrostatică şi presiunea oncotică, la nivelul vaselor mici. În mod normal, lichidele trec în spaţiul interstiţial la capătul arterial al microcirculaţiei şi reintră în vas la capătul venos. O creştere a presiunii hidrostatice sau o scădere a presiunii oncotice va creşte fluxul de lichid înspre

Scanned with OKEN Scanner

Acumularea de apă la nivelul spațiului interstițial poate să fie produsă de creșterea presiunii hidrostatice,scăderea presiunii oncotice, creșterea permeabilității capilare sau scăderea drenajului limfatic.

spațiul interstițial. Lichidele sunt constant înlăturate din spațiul interstițial de către vasele limfatice, iar acumularea lor în spațiul interstițial provoacă *edemele*. Acesta se întâmplă doar atunci când afluxul de lichid nu poate fi înlăturat corespunzător de către limfatice. Astfel, edemele pot fi produse de creșterea presiunii hidrostatice, scăderea presiunii oncotice sau obstrucția vaselor limfatice. Creșterea permebilității capilare poate apare în condiții inflamatorii și conduce la apriția edemului inflamator.

Edemele pot fi localizate sau generalizate. În cazul edemelor generalizate, lichidele se pot acumula, de asemenea, și în cavitățile seroase. Acumularea de lichide în cavitatea peritoneală se numește ascită, în cavitatea pleurală – hidrotorax sau pleurezie, iar în sacul pericardic, hidropericard.

Când lichidul de edem are un conținut scăzut în proteine, cum se întâmplă în insuficiența cardiacă sau sindromul nefrotic, este denumit *transudat*, spre deosebire de lichidul de edem bogat în proteine din inflamație, numit *exudat*.

II. PATOGENEZA TULBURĂRILOR HIDROELECTROLITICE

Tulburările lichidelor organismului pot fi divizate în 3 categorii: *a). tulburări de volum ; b). tulburări de osmolalitate* și *c). tulburări de compoziție.*

Tulburările lichidelor organismului pot fi divizate în 3 categorii: a). tulburări de volum ; b). tulburări de osmolalitate și c). tulburări de compoziție.

Tulburările de volum afectează în mod primar spațiul extracelular și implică pierderi sau câștiguri proporționale de apă și sodiu, ceea ce duce la deficit sau exces de volum extracelular.

Tulburările osmolalității afectează în primul rând celula și implică pierderi sau câștiguri inegale de sodiu și apă. Dacă numai apa singură este adăugată sau pierdută la sectorul EC, concentrația substanțelor osmotic active se va schimba. Deoarece sodiul reprezintă 90% din particulele osmotic active în spațiul EC, dacă concentrația de Na^+ din compartimentul EC este scăzută, apa se va deplasa din sectorul EC în celulă, producând edematierea celulei, până când osmolalitatea este din nou aceiași de o parte și de alta a membranei celulare. Din contra, dacă concentrația sodiului în lichidele EC crește, atunci apa din celulă trece în spațiul EC, până când osmolalitatea în cele două compartimente redevine egală. Tulburările osmolalității sunt de obicei asociate cu hiponatremia și hipernatremia, astfel că valorile serice ale sodiului sunt importante pentru recunoașterea lor.

Tulburările compoziției lichidelor organismului se referă la acele modificări ale lichidelor EC care nu perturbă volumul sau osmolalitatea, ci doar concentrația în anumiți ioni. De exemplu,

Scanned with OKEN Scanner

o creştere a potasiului seric de la 4 la 8 mEq/l va avea un efect puternic asupra funcţiei miocardului, dar nu va afecta osmolalitatea sectorului EC. Dacă rinichii funcţionează normal, modifi-cările apei şi electroliţilor sunt minime, în special în condiţiile în care adăugarea sau pierderea de apă şi electroliţi se face gradual.

Există şi tulburări în distribuţia lichidelor organismului, cum ar fi pierderea internă de lichide EC într-un spaţiu nonfuncţional. Exemplele includ sechestrarea de lichide izotone în arsuri, ascite sau traumatisme musculare, formând aşa numitul *al treilea spaţiu.*

TULBURĂRILE DE VOLUM

DEFICITUL DE VOLUM EXTRACELULAR

Tulburările lichidelor organismului pot fi divizate în 3 categorii: *a). tulburări de volum ; b). tulburări de osmolalitate* şi *c). tulburări de compoziţie.*

Deficitul de volum extracelular sau hipovolemia apare ca urmare a pierderii de apă şi sodiu din organism. Cuvântul *deshidratare* este în mod obişnuit folosit pentru toate formele de pierdere de apă şi sodiu din organism, dar cuvântul înseamnă pierdere de apă şi ar trebui folosit numai pentru a descrie situaţiile în care se pierde apă pură şi care duc la hipernatremie.

Pierderile de apă şi sodiu duc la depleţie de sodiu şi deficit de volum EC; dacă lichidele EC sunt *hipotone, izotone sau hipertone* depinde, în principal, de calea pe care s-a produs pierderea de lichide din organism (ex. renală, gastro-intestinală) şi de tipul de lichide ingerate sau administrate individului pentru a compensa pierderea. Astfel, în cazul pierderii de lichide izotone este afectat doar volumul EC, iar osmolalitatea rămâne normală, ceea ce face ca celula să nu sufere. Pe de altă parte, dacă din organism se pierd lichide hipotone sau hipertone, atunci modificările de osmolaritate care apar vor conduce şi la afectarea celulei.

Deoarece modificările osmolarităţii vor fi prezentate separat, în continuare ne vom referi doar la deficitul de volum extracelular izoton (deshidratare extracelulară izotonă).

Patogeneza deficitului de volum extracelular (hipovolemiei)

Deficitul de volum EC este o situaţie patologică frecventă care apare în circumstanţe variate. Este cel mai adesea produsă de o pierdere renală sau extrarenală de lichide din organism. Deficitul volemic apare mai rapid dacă pierderea anormală de lichide din organism este asociată cu o scădere a aportului.

Cea mai frecventă situaţie de depleţie volemică izotonă este pierderea unei fracţii semnificative din cei 8 l de lichide gastrointestinale secretate zilnic. Pierderi semnificative se pot

Scanned with OKEN Scanner

produce prin vărsături prelungite, diaree masive, aspirații nasogastrice, fistule sau hemoragii. Deoarece concentrația de sodiu din aceste lichide este mare, aceste pierderi combină deficitele în apă și sodiu.

Tabel IV. Cauzele principale ale deficitului de volum extracelular (deshidratării extracelulare)

Cauze extrarenale
Gastro-intestinale: vărsături, diaree, aspirații gastro-intestinale Tegumente: transpirații Plamân: hiperventilație Pierderi în spațiul al III-lea: țesuturi lezate, arsuri, obstrucții intestinale
Cauze renale/adrenale
Insuficiență renală cronică: boli renale cu pierdere de sare Insuficiența renală acută: faza poliurică Diabet zaharat Tratament cu diuretice Boli adrenale: boala Addison

Deficitul de volum extracelular se produce în principal ca urmare a pierderilor de lichide la nivel renal sau extrarenal.

Deoarece secrețiile gastrice conțin, de asemenea, largi cantități de potasiu și ioni de hidrogen, deplețiile volemice produse prin asemenea pierderi se asociază adesea cu alcaloză metabolică și hipopotasiemie. Pierderea de lichide prin diaree duce la pierderea concomitentă de bicarbonat, pe lângă sodiu și potasiu, și frecvent deficitul volemic, în asemenea situații, se asociază cu acidoză metabolică și hipopotasiemie.

Altă cauză frecventă de deficit volemic include sechestrarea de lichide în țesuturile moi lezate, arsuri, peritonite sau în obstrucții intestinale. Aceste spații non-EC și non-IC în care se acumulează lichidele formează *al treilea spațiu.*

Pierderea de lichide în al treilea spațiu desemnează o distribuție a lichidelor intr-un spațiu care nu are schimburi facile cu spațiul EC. Aceste lichide sunt sechestrate și nu pot fi utilizate pentru nevoile oragnismului. O acumulare rapidă și importantă de lichide în acest al treilea spațiu, se face în defavoarea sectorului EC și poate afecta volumul circulant efectiv.

Transpirația este un lichid hipoton, în care predomină apa. În timpul unui exercițiu intens, intr-un mediu fierbinte, mai mult de 1 l de lichid poate fi pierdut și se poate ajunge la un deficit volemic, dacă nu a existat un aport adecvat. Cantități mari de lichide pot fi pierdute din organism și în timpul bolilor febrile, dacă nu se realizează o refacere hidrică corespunzătoare. Pierderi anormale de apa și sodiu se pot produce și pe cale renală. În timpul fazei poliurice a insuficienței renale acute sau în anume boli cronice renale care afectează primar tubii (nefrita cu pierdere de sare), cantități mari de sodiu și apă sunt

Scanned with OKEN Scanner

pierdute în urină. Totuşi, cea mai frecventă problemă asociată cu insuficienţa renală este retenţia de apă.
Pierderea de apă şi sodiu în absenţa bolilor renale apare în trei circumstanţe utilizarea excesivă de diuretice, diureza osmotică (ex. ca urmare a glicozuriei marcate) şi deficitul în aldosteron (boala Addison).

Mecanisme de compensare hemodinamică în hipovolemie

Hipovolemia tulbură debitul cardiac prin scăderea întoarcerii venoase la inimă. Manifestările clinice ale hipovolemiei cuprind efectele directe ale reducerii debitului cardiac şi efectele secundare ale mecanismelor homeostatice activate pentru compensarea scăderii debitului cardiac. Deoarece presiunea arterială medie = debitul cardiac x rezistenţa periferică totală (TAM = DC x RPT), rezultă că o scădere a debitului cardiac scade presiunea arterială. Scăderea presiunii arteriale este sesizată de baroreceptori cardiaci şi aortici şi comunicată centrului vasomotor din bulb, care induce un răspuns simpatic. Modificările induse de sistemul nervos simpatic includ vasoconstricţie periferică, creşterea frecvenţei şi contractilităţii cardiace, toate pentru a restaura debitul cardiac şi perfuzia tisulară. Scăderea perfuziei renale duce la vasoconstricţie renală, mediată la rândul ei de activarea sistemului nervos simpatic. Scăderea perfuziei renale activează sistemul renină-angiotensină-aldosteron. Angiotensina II amplifică vasoconstricţia sistemică, iar aldosteronul creşte reabsorbţia renală de sodiu. Aceste modificări cresc debitul cardiac prin refacerea volumului circulant efectiv şi aduc presiunea arterială la normal. Dacă deficitul volemic este mic (500 ml), activarea răspunsului simpatic este în general adecvată pentru refacerea debitului cardiac şi a presiunii arteriale până aproape de normal, deşi frecvenţa cardiacă poate încă rămâne crescută. Dacă hipovolemia este mai severă (1000 ml sau mai mult), există o creştere marcată a vasoconstricţiei periferice prin mecanism simpatic sau prin angiotensina II. Sângele este şuntat din sistemele renal, gastrointestinal, muscular şi cutanat, cu relativa conservare a fluxului cerebral şi coronarian.
Vasoconstricţia intensă poate fi adecvată pentru menţinerea presiunii sistemice a sângelui în poziţie culcată, dar hipotensiunea ortostatică apare atunci când persoana se ridică.

Scăderea presiunii arteriale este sesizată de baroreceptorii cardiaci şi aortici, ceea ce induce creşterea tonusului simpatic.

Scăderea perfuziei renale activează sistemul renină-angiotensină-aldosteron. Angiotensina II amplifică vasoconstricţia sistemică, iar aldosteronul creşte reabsorbţia renală de sodiu.

Aspecte clinice şi de laborator

De obicei, cauza deficitului de volum extracelular este relevată de anamneză. Examinarea clinică a pacientului este foarte importantă pentru evidenţierea deficitului de volum

Scanned with OKEN Scanner

extracelular. Cele mai importante semne şi simptome clinice sunt prezentate în tabelul V.

Tabel V. Semnele clinice şi de laborator în deficitul de volum extracelular (deshidratarea extracelulară)

Scăderea volumului interstiţial	
- scăderea torgorului cutanat - persistenţa pliului cutanat - mucoase uscate şi diminuarea sudoraţiei axilare	
Scăderea volumui plasmatic	
- hipotensiune - tahicardie - letargie, slăbiciune, confuzie - oliguria	
Semne de laborator	
În plasmă - hematocrit crescut - proteine totale crescute - sodiu: crescut/normal/scăzut - creatinină crescută - ureea crescută	**În urină** - Osmolalitatea urinară > 450 mmol/kg - Na^+ urinar < 10 mEq/l (cauză extrarenală) - Na^+ urinar > 20 mEq/l (cauză renală)

Tahicardia apare odată ce inima încearcă să menţină perfuzia tisulară. Pulsul este slab, iar venele sunt colabate şi se umplu greu când membrele superioare sunt ţinute în poziţie declivă. Setea şi oliguria sunt alte semne ale deficitului volemic. Oliguria apare ca urmare a efectului aldosteronului de conservare a sodiului şi apei.

Simptomele generale ale depleţiei moderate de volum includ slăbiciune, oboseala şi anorexia. Un semn precoce de hipovolemie este hipotensiunea. Scăderea volumului interstiţial poate fi recunoscută prin scăderea turgorului ţesuturilor, globi oculari hipotoni, mucoase uscate şi diminuarea sudoraţiei axilare.Scăderea în greutate este un alt semn cardinal al depleţiei de volum şi poate fi utilizată pentru aprecierea magnitudinii pierderii lichidiene.

Unele semne de laborator pot ajuta la stabilirea diagnosticului de deficit de volum extracelular. Hematocritul şi proteinele serice sunt crecute, ceea ce reflectă hemoconcentraţia.

Dacă sunt pierdute lichide izotone, atunci valoarea sodiului seric va fi în limite normale. Deviaţii de la normal ale valorilor sodiului seric indică pierderi disproporţionate de sodiu şi apă. Astfel, tulburările de volum extracelular pot fi combinate cu tulburări ale osmolalităţii (deshidratare hipotona sau deshidratare hipertonă, vezi tabelul). Ureea şi creatinina

Scanned with OKEN Scanner

plasmatice sunt crescute la pacienţii cu deficit de volum extracelular datorită scăderii ratei de filtrare glomerulare. Datorită răspunsului rinichilor de a conserva sodiul şi apa ca urmare a scăderii volemiei, doar un volum scăzut de urină concentrată va fi eliminat din organism. Concentraţia urinară de sodiu este utilă pentru diferenţierea cauzelor deficitului volemic. Astfel, sodiul urinar < 10 mEq/l pledează pentru o cauză extrarenală, pe când o concentraţie a sodiului urinar > 20 mEq/l sugerează o cauză renală sau adrenală

EXCESUL DE VOLUM EXTRACELULAR

Excesul de volum extracelular apare când atât sodiul cât şi apa sunt reţinute în organism. Dacă lichidele izotone se acumulează în sectorul extracelular, ele trec în compartimentul interstiţial producând edeme. Excesul de lichide în organism este întotdeauna secundar creşterii conţinutului total de sodiu al organismului, care la rândul lui provoacă retenţia de apă. Deşi termenul de *hiperhidratare* este adesea folosit, trebuie înţeles că o creştere a volumului extracelular înseamnă nu numai retenţie de apă, ci şi de sodiu în organism. Deoarece menţinerea echilibrului osmotic extracelular depinde de aportul de apă, hiperhidratarea extracelulară poate fi hipotonă sau hipertonă, în funcţie de accesul sau restricţia hidrică.

Patogeneza excesului de volum extracelular (hipervolemiei)

Edemele se definesc ca fiind o acumulare în exces de lichid în spaţiul interstiţial. Edemele pot fi localizate (cum se întâmplă în inflamaţia locală sau în obstrucţii) sau generalizate, când lichidele se acumulează în toate ţesuturile organismului. În orice caz, cauza edemelor este o perturbare a forţelor care guvernează distribuţia lichidelor între capilare şi spaţiul interstiţial. Astfel, edemele pot să apară ca urmare a creşterii presiunii hidrostatice capilare, scăderii presiunii oncotice, creşterii permeabilităţii capilare sau obstrucţiei vaselor limfatice.

Excesul de lichid în spaţiul interstiţial reprezintă *edemele*. Cauza edemelor este o perturbare a forţelor care guvernează distribuţia lichidelor între capilare şi spaţiul interstiţial.

Tabel VI. Cauzele principale ale excesului de volum extracelular (hiperhidratării extracelulare)

Tulburarea mecanismelor de reglare
a). Insuficienţa cardiacă
b). Ciroza hepatică
c). Sindromul nefrotic
Insuficienţa renală
Sindromul Cushing
Postul (hipoalbuminemie)
Administrarea rapidă de perfuzii saline

Scanned with OKEN Scanner

Cele mai frecvente situaţii care conduc la edeme sunt *insuficienţa cardiacă, ciroza hepatică şi sindromul nefrotic.* Fiecare din aceste afecţiuni se caracterizează prin perturbarea cel puţin a uneia din forţele echilibrului Starling şi, ca urmare, lichidele intravasculare sunt trecute în spaţiul interstiţial.

Prezenţa edemelor generalizate indică o tulburare a reglării normale a sectorului EC. Cele mai frecvente situaţii care conduc la edeme sunt insuficienţa cardiacă, ciroza hepatică şi sindromul nefrotic. Fiecare din aceste afecţiuni se caracterizează prin perturbarea cel puţin a uneia din forţele echilibrului Starling şi, ca urmare, lichidele intravasculare sunt trecute în spaţiul interstiţial. Deplasarea lichidelor în compartimentul interstiţial face ca volumul circulant efectiv să scadă. Volumul circulant efectiv reprezintă lichidele intravasculare care perfuzează efectiv ţesuturile. In mod obişnuit, este proporţional cu debitul cardiac. Astfel, când debitul cardiac scade, rinichii reţin mai mult sodiu şi apă în încercarea de a restabili volumul circulant efectiv. O scădere a volumului circulant efectiv este mecanismul care conduce la retenţia de sodiu şi apă în insuficienţa cardiacă, ciroza hepatică şi sindromul nefrotic. În toate aceste situaţii, funcţia de excreţie renală este normală, iar creşterea reabsorbţiei renale este determinată de sistemul nervos simpatic şi de sistemul renină-angiotensină-aldosteron ca răspuns la scăderea volumului circulant efectiv. Spre deosebire de acest mecanism al edemelor, edemele asociate cu insuficienţă renală avansată sunt produse prin afectarea funcţiei de excreţie renale. Alte situaţii asociate cu excesul de volum extracelular includ sindromul Cushing (exces de cortizol) şi sindromul Conn (exces de aldosteron). Postul prelungit prin hipoproteinemia pe care o produce se paote asocia cu edeme. În sfârşit, administrarea rapidă de perfuzii saline poate duce la hipervolemie.

Aspecte clinice şi de laborator

În tabelul VII sunt prezentate semnele şi simptomele, precum şi modificările biologice care apar în excesul de volum extracelular. În general, creşterea acută în greutate este cel mai bun indicator al excesului de volum extracelular, deoarece câţiva litri de edem pot fi reţinuţi fără semne clinice de edem.

Distribuţia edemelor generalizate este guvernată de forţele gravitaţionale, de aceea, de obicei, edemele se dezvoltă acolo unde presiunea hidrostatică capilară este cea mai mare (ariile declive, cum ar fi la nivelul membrelor inferioare sau în aria sacrată, la persoanele imobilizate la pat) sau acolo unde presiunea interstiţială este mai mică (periorbital, facial, ariile scrotale).

Edemul pulmonar este indicat prin prezenţa ralurilor umede la nivelul ariilor pulmonare şi prin prezenţa dispneei. Edemul pulmonar se produce mai frecvent la pacienţii cu insuficienţă ventriculară stângă, situaţie în care presiunea hidrostatică creşte mult în capilarele pulmonare.

Scanned with OKEN Scanner

Pacienţii cu exces de volum extracelular pot prezenta acumulări de lichid în cavităţi. Pacienţii cu ciroză, în special, pot prezenta acumulare de lichid în cavitatea peritoneală (ascită) datorită creşterii presiunii hidrostatice în circulaţia portală.
Alte semne ale excesului de volum extracelular includ creşterea presiunii arteriale, puls bine bătut şi golirea lentă a venelor membrelor superioare. De asemenea, mai pot fi observate distensia venelor jugulare şi o creştere a presiunii venoase centrale manifestată prin hepatomegalie.
Examenele de laborator nu sunt de mare ajutor în identificarea excesului de volum extracelular.

Tabel VII. Semnele clinice şi de laborator în excesul de volum extracelular (hiperhidratarea extracelulară)

Creşterea volumui interstiţial	
- edeme periferice şi periorbitale - ascită - pleurezie - edem pulmonar acut - creşterea rapidă în greutate	
Creşterea volumului plasmatic	
- hipertensiune - puls plin, bine bătut - distensia venelor jugulare - presiune venoasă centrală crescută (>12 cm H_2O)	
Semne de laborator	
În plasmă - hematocrit scăzut - proteine totale scăzute - sodiu: crescut/normal/scăzut	**În urină** - Na^+ urinar < 10 mEq/zi (stări edematoase)

Concentraţia sodiului seric este normală, cu excepţia situaţiilor când se asociază o tulburare a osmolalităţii. Hematocritul este scăzut, ceea ce sugerează hemodiluţia. Excreţia urinară de sodiu este de obicei scăzută, < 10 mEq/l deoarece pacienţii edematoşi conservă la maxim sodiul.

TULBURĂRILE DE OSMOLALITATE

Tulburările osmolalităţii se referă la anomalii ale concentraţiei substanţelor solvite în lichidele organismului. Deoarece sodiul este cea mai activă particulă solvită în sectorul extracelular, în cele mai multe situaţii hipoosmolalitatea este reprezentată de hiponatremie, iar hiperosmolalitatea de hipernatremie.

Scanned with OKEN Scanner

HIPONATREMIA (HIPERHIDRATAREA CELULARĂ)

Este definită ca o scădere a sodiului seric sub 135 mEq/l. Deoarece sodiul este principalul ion al spaţiului extracelular, hiponatremia este asociată cu hipoosmolalitatea extracelulară (<285 mmol/kg). Scăderea osmolalităţii extracelulare va duce la trecerea apei în celulă. Creşterea volumului celulelor cerebrale, care va duce la hipertensiune intarcraniană, este responsabilă de semnele clinice neurologice care caracterizează hiponatremia.

Patogeneza hiponatremiei

Cauzele de hiponatremie sunt prezentate în tabelul. Sunt 2 mecanisme principale: 1). retenţia de apă şi 2). deficitul de sodiu.

1). Retenţia de apă

Hiponatremia este produsă prin *retenţia de apă* sau *deficitul de sodiu*.

Hiponatremia datorata retenţiei de apă, fără o creştere a conţinutului total de sodiu, este cea mai frecventă tulburare biochimică întâlnită în practica clinică. Retenţia de apă în organism poate fi asociată sau nu de apariţia edemelor.

a). Hiponatremia edematoasă

Retenţia de apă, care se asociază cu edeme, se întâlneşte în condiţiile perturbării echilibrului dintre presiunea hidrostatică şi cea coloid osmotică. Scădera volumului circulant efectiv conduce la stimularea secreţiei de ADH; retenţia de apă poate depăşi retenţia de sodiu şi astefel să apară hiponatremia.

Pacienţii care prezintă edeme generalizate, au un conţinut crescut de sodiu şi de apă în organism. Principalele cauze de edem sunt insuficienţa cardiacă şi hipoalbuminemia, în ambele situaţii pacienţii prezentând o scăderea a volumului circulant efectiv.

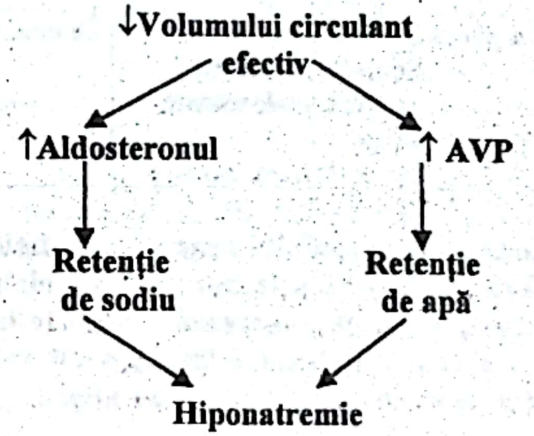


Fig.2. Mecanismul hiponatremiei edematoase

În insuficienţa cardiacă, volumul circulant efectiv este redus deoarece funcţia de pompă a inimii este incapabilă să menţină circulaţia sângelui.În hipoalbuminemie, volumul circulant efectiv este diminuat deoarece scăderea presiunii oncotice duce la fuga apei în interstiţiu. Hipoalbuminemia se produce când sinteza este inadecvată, cum se întâmplă în insuficienţa

Scanned with OKEN Scanner

hepatică, sau atunci cân pierderile depăşesc producţia hepatică, cum se întâmplă în sindromul nefrotic.
În răspuns la reducerea volumului circulant efectiv, este secretat aldosteronul şi se produce retenţie de sodiu, care va duce la creşterea volumului extracelular. Scăderea volumului efectiv este unul din stimulii non-osmotici ai secreţiei de ADH şi, ca o consecinţă, apa va fi reţinută. Retenţia de apă poate depăşi retenţia de sodiu şi astfel să apară hiponatremia (fig.2).
O altă cauză de hiponatremie edematoasă o reprezintă insuficienţa renală în care este tulburată capacitatea de dilua urina, astfel încât apa este reţinută în organism.

Tabel VIII. Cauzele principale ale hiponatremiei (hiperhidratării celulare)

I. Retenţia de apă
a). Stimulare volemică a secreţiei de ADH - sdr. edematoase cu hipovolemie efectivă (insuficienţă cardiacă, ciroză, sdr. nefrotic) b). Secreţie inadecvată de ADH (SIADH) - afecţiuni neurologice - neoplazii - infecţii pulmonare c). Excreţie insuficientă de apă - insuficienţă renală - potomanie
II. Deficitul de sodiu
a). pierderi extrarenale - vărsături, diaree, aspiraţii naso-gastrice b). pierderi renale - exces de diuretice - nefrită cu pierdere de sare - insuficienţă adrenală (b. Addison)

Cauza principală a hiponatremiei nonedematoase o reprezintă secreţia inadecvată de ADH.

b). Hiponatremia non-edematoasă

Pacienţii cu hiponatremie non-edematosă au un conţinut normal de sodiu în organism şi cauza hiponatremiei o reprezintă secreţia inadecvată de ADH. *Sindromul secreţiei inadecvate de ADH* (SIADH) este întâlnit în numeroase situaţii: infecţii (ex. pneumonie), neoplazii (ex. cancere de colon sau plămân), traumatisme (intervenţii chirurgicale) sau medicamente (ex. diuretice tiazidice).
Pacienţii suferind de una din afecţiunile enumerate mai sus, prezintă o stimulare non-osmotica a ADH şi, dacă consumă cantităţi mari de lichide, ei vor deveni hiponatremici. Stimularea non-osmotică a ADH depăşeşte mecanismul de reglare osmotic şi astfel se produce retenţia de apă la aceşti bolnavi. Hiponatremia este mai frecvent întâlnită la persoanele spitalizate comparativ cu populaţia generală. Astfel, dacă doar

Scanned with OKEN Scanner

4% din populaţia sănătoasă are concentraţia sodiului sub 138 mEq/l, peste 40% din persoanele spitalizate prezintă hiponatremie. Pe lângă rolul de reabsorbţie a apei, ADH (numit şi argininvasopresină, AVP) are şi alte efecte în organism. Astfel, acţiunile ADH mai includ: vasoconstricţie puternică, stimularea glicogenolizei hepatice, creşterea concentraţiei plasmatice de factor coagulant VIII, stimularea secreţiei de ACTH.

Clinic, pacienţii cu SIADH sunt normotensivi şi nu prezintă edeme. Deoarece au o filtrare glomerulară normală, prezintă valori normale ale ureei şi creatininei. Diureza este, de obicei, sub 1.5 l/zi.

Polidipsia psihogenă este o tulburare nevrotică rară, care se caracterizează printr-o ingestie compulsivă a cca 15-20 l/zi. Deşi, funcţia renală este normală, capacitatea de excreţie este depăşită de cantitatea mare de apă ingerată, ceea ce duce la o hiponatremie moderată.

2. Deficitul de sodiu

Deficitul de sodiu poate apare in condiţiile pierderilor patologice de sodiu la nivel renal sau extrarenal.

Deşi, cel mai frecvent hiponatremia se produce prin retenţie de apă, o altă cauză o poate reprezenta pierderea de sodiu. Aceasta se produce numai când există o pierdere patologică de sodiu. Asemenea pierderi se produc la nivelul tractusului gastrointestinal sau prin urină. Pierderi extrarenale de sodiu se produc prin vărsături, diaree, aspiraţii nasogastrice. La nivel renal pierderea de sodiu poate însoţi insuficienţa renală (atunci când este tulburată reabsorbţia de sodiu), terapia prelungită cu diuretice sau lipsa hormonilor mineralocorticoizi în insuficienţa adrenală (boala Addison).

Hiponatremia poate fi produsă şi prin sechestrarea sodiului în ţesuturile inflamate, arsuri sau obstrucţii intestinale. In bolile grave, tulburarea metabolismului celular poate duce la pătrunderea sodiului în celulă, cu scăderea lui consecutivă în spaţiul extracelular (sindromul celulei lezate).

Consecinţele hiponatremiei

Diminuarea osmolalităţii plasmatice antrenează un flux de apă din spaţiul extracelular în celulă, pentru a echilibra osmolalitatea intra şi extracelulară. Astfel, hiponatremia se asociază cu hiperhidratare celulară.

Deoarece celulele cerebrale sunt situate în cutia craniană rigidă, tabloul clinic al hiponatremiei acute este dominat de simptomele neurologice ale hipertensiunii intracraniene: cefalee, tulburări digestive (greaţă, vărsături), confuzie, crize convulsive şi comă. Atunci când hiponatremia se constituie lent, ea este bine tolerată din punct de vedere clinic. De fapt,

Scanned with OKEN Scanner

Scăderea osmolalității EC conduce la intrarea apei în celulă, ceea ce determină creșterea volumului celular.

diminuarea progresivă a osmolalității plasmatice este echilibrată prin diminuarea paralelă a conținutului celular în diferiți compuși: ioni (în principal potasiu și anioni) și solviți organici numiți osmoliți (inozitol, glutamină, taurină). Această adaptare permite celulelor să-și mențină un volum apropiat de cel normal.

Tabel IX. Semnele clinice și de laborator în hiponatremie (hiperhidratarea celulară)

Semne/simptome	
- cefalee - greță, vărsături - anorexie - slăbiune, letargie - convulsii - comă	
Semne de laborator	
În plasmă - Na plasmatic < 135 mEq/l - Osmolalitatea plasmatică < 285 mmol/kg	În urină - Na^+ urinar < 10 mEq/l (stări edematoase) - Na^+ urinar > 20 mEq/l (pierdere renală de sodiu; insuficiență renală, SIADH)

HIPERNATREMIA (DESHIDRATAREA CELULARĂ)

Hipernatremia se definește atunci când nivelul sodiului plasmatic este mai mare de 145 mEq/l. Este întotdeauna asociată cu hiperosmolaritate, deoarece sodiul este principalul determinant al osmolalității plasmatice. Creșterea osmolalității plasmatice determină ieșirea apei din celulă, deci deshidratarea celulară. Principalele cauze ale hipernatremiei sunt deficitul de apă sau excesul de sodiu.

Patogeneza hipernatremiei

În tabelul X sunt redate principalele cauze de hipernatremie. Mecanismele principale care protejează organismul împotriva hipernatremiei sunt setea și descărcarea de ADH. Hipernatremia apare rar, cu excepția situațiilor când există o tulburare a aportului de apă combinată cu o pierdere de lichide hipotone.

Hipernatremia este produsă prin *deficitul de apă* sau *excesul de sodiu*.

1. Deficitul de apă

Acesta poate apare în două circumstanțe: scăderea aportului de apă și pierderea de apă și sodiu, sub formă de lichide hipotone.

a). Scăderea aportului de apă

Poate apare prin inposibilitatea accesului la apă (persoane în vârstă, imobilizate, copii, persoane care nu pot bea sau nu pot

Scanned with OKEN Scanner

exprima setea) sau, mai rar, printr-o tulburare a centrului setei (tumoră, anomalie vasculară).

Tabel X. Cauzele principale ale hipernatremiei (deshidratării celulare)

I. Deficitul de apă
a). Scăderea aportului de apă - Incapacitatea de a simți sau răspunde senzației de sete - Incapacitatea de a înghiți (ex. accident vasculocerebral)
b). Pierdere de lichide hipotone - Renal - Diabet insipid (central sau nefrogen) - Diureză osmotică (glucoză, uree, manitol) - Extrarenal - Febră - Arsuri - Hiperventilație - Diaree
II. Excesul de sodiu
a). creșterea aportului de sodiu - ingestie de apă de mare - perfuzii cu soluții saline hipertone sau bicarbonat de sodiu
b). creșterea retenției de sodiu - sdr. Conn - sdr. Cushing

Deficitul de apă poate apare în condițiile pierderilor de lichide hipotone la nivel renal sau extrarenal sau prin scăderea aportului de apă.

b). Pierderea de lichide hipotone

Pierderea de lichide hipotone se poate realiza pe cale renală sau extrarenală. O amplificare importantă a pierderii predominante de apă prin piele sau plămân se produce în stările febrile sau la expunerea la temperaturii ridicate.

Pierderea renală de apă se produce în diabetul insipid sau în diurezele osmotice. Diabetul insipid apare ca urmare a tulburării secreției de ADH sau a acțiunii sale la nivel renal, ceea ce duce la excreția unei importante cantități de urină hipoosmotică. În cazul diurezelor osmotice, prezența unei substanțe osmotice în urină va determina o pierdere importantă de apă. De exemplu, glicozuria, care apare în diabetul zaharat dezechilibrat, este cea mai importantă cauză de diureză osmotică. Alte exemple includ urea, produsă în condițiile unei diete hiperproteice, sau administrarea de manitol.

Excesul de sodiu se poate datora ingestiei/perfuziei crecute de soluții saline sau retenției de sodiu prin creșterea reabsorbției renale.

2. Excesul de sodiu

Hipernatremia produsă prin excesul de sodiu este mult mai rară decât cea determinată de deficitul de apă. Creșterea aportului de sodiu poate apare în cazul administrarii intravenoase de soluții saline hipertone sau de bicarbonat de sodiu. Inghițirea apei de mare de către naufragiați este o situație rar întâlnită. Excesul de sodiu poate fi datorat și unei

Scanned with OKEN Scanner

creşteri a reabsorbţiei renale de sodiu, ca în sindromul Conn sau sindromul Cushing.
Hipernatremia poate fi asociată cu normovolemie (de obicei produsă prin pierderile insensibile de apă), hipovolemie (pierdere predominant de apă) sau hipervolemie (exces relativ de sodiu în raport cu apa).

Consecinţele hipernatremiei

Creşterea osmolalităţii plasmatice antrenează un flux de apă din celulă în mediul extracelular. Hipernatremia acută induce semne neurologice de gravitate variabilă (letargie, confuzie, comă) putând merge până la decesul pacientului.

Creşterea osmolalităţii plasmatice conduce la deshidratare celulară. Suferinţa celulei nervoase este cea mai pregnantă.

Tabel XI. Semnele clinice şi de laborator în hipernatremie (deshidratare celulară)

Semne/simptome	
Neurologic - letargie, delir, convulsii, comă - hiperreflexivitate osteotendinoasă - redoarea cefii **Sete** **Creşterea temperaturii corporale** **Uscăciunea mucoselor** **Limbă aspră, roşie şi uscată**	
Semne de laborator	
În plasmă - Na plasmatic > 145 mEq/l - Osmolalitatea plasmatică > 295 mmol/kg	**În urină** - Osmolalitatea urinară > 800 mmol/kg

Atunci când creşterea osmolalităţii se constituie lent, ea este contra-balansată de o creştere a osmoliţior intracelulari, ceea ce permite reglarea volumului celular în cursul hipernatremiilor cronice.
Diagnosticul de hipernatremie este stabilit pe baza semnelor şi simptomelor precum şi a măsurării sodiului plasmatic şi osmolalităţii. Cauza poate fi uşor depistată din istoric atunci când este vorba de pierderi de apă extrarenale sau de diureză osmotică, precum şi de exces de sodiu. În aceste cazuri, urina este hiperosmotică. Diagnosticul de diabet insipid este sugerat de asocierea tulburărilor sistemului nervos central, poliuriei şi polidipisiei.

TULBURĂRI ASOCIATE DE VOLUM ŞI OSMOLALITATE

În practica clinică se pot întâlni tulburări asociate de volum extracelular şi osmolalitate (tabel XII)

Scanned with OKEN Scanner

Deficitele de volum extracelular asociate cu tulburări de osmolalitate se produc ca urmare a pierderi neconcordante de apă şi sodiu din organism.

Deficitele de volum extracelular asociate cu tulburări de osmolalitate se produc ca urmare a pierderi neconcordante de apă şi sodiu din organism. Astfel, deshidratarea hipertonă apare datorită pierderii predominante de apă din organism. Creşterea osmolalităţii extracelulare va determina ieşirea apei din celulă, astfel că, deshidratarea extracelulară hipertonă se asociază şi cu deshidratare celulară, situaţie cunoscută sub numele de *deshidratare globală*. Pe de altă parte, pierderea de apă şi sodiu, dar predominant de sodiu, va conduce la deshidratare hipotonă. În această situaţie, scăderea osmolalităţii extracelulare (deshidratare hipotonă) va determina intrarea apei în celulă, cu hiper[illegible]dratare celulară.

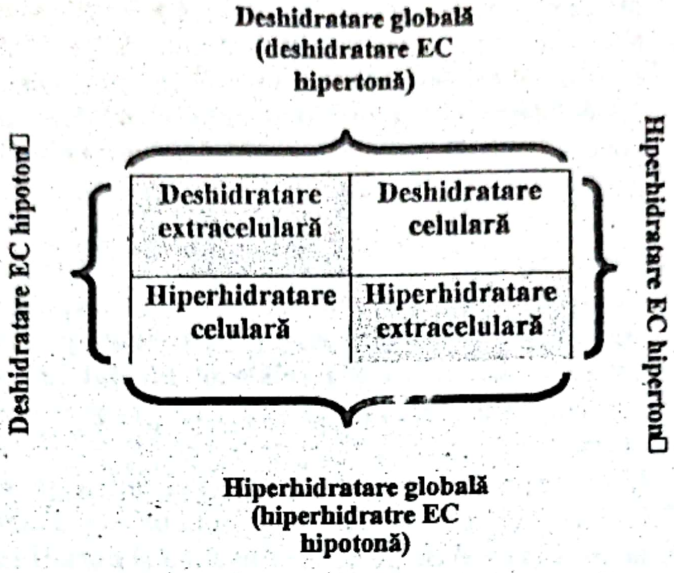
Tabel. XII. Tulburări asociate de volum şi osmolalitate

Deficit de volum extracelular (deshidratare)	Exces de volum extracelular (hiperhidratare)
Izoton	**Izoton**
Pierdere de lichide izotone (sânge, plasmă, lichide gastrointestinale) Sechestrarea de lichide în al treilea spaţiu (ascită, obstrucţii intestinale)	Scăderea perfuziei renale (stenoza arterei renale, hipertensiune arterială malignă) Stări edematoase Creşterea mineralocorticoizilor
Hiperton	**Hiperton**
Scăderea aportului de apă Pierderi de lichide hipotone	Creşterea aportului de sodiu Scăderea eliminării de sodiu (IRC, hiperaldosteronism, sdr. Cushing) Stări edematoase
Hipoton	**Hipoton**
Pierdere de sodiu (renală, endocrină) Sechestrare de sodiu (inflamaţii, arsuri) Sindomul celulei lezate	Scăderea excreţiei de apă şi sodiu (IRA, IRC) Stări edematoase Secreţia inadecvată de ADH (SIADH) Polidipsia

În situaţiile când mai mult sodiu este reţinut în organism va creşte volumul extracelular. Dacă apa este reţinută disproporţionat, apar tulburări combinate ale excesului de volum extracelular şi osmolalităţii. Astfel, dacă aportul de apă este scăzut (în condiţiile retenţiei de sodiu în organism) sau există un aport de soluţii saline hipertone, atunci hiperhidratrea va fi hipertonă. În această situaţie, deoarece osmolalitatea extracelulară creşte, apa va ieşi din celulă, ceea ce determină deshidratare celulară asociată. Hiperhidratrea hipotonă apare dacă predomină aportul de apă, scăderea excreţiei de apă saudes cărcarea de ADH. Excesul de volum

Scanned with OKEN Scanner

extracelular hipoton se asociază cu hiperhidratarea celulară, situaţie cunoscută sub numele de *"intoxicaţie cu apă"*.



FIZIOPATOLOGIA METABOLISMULUI POTASIULUI

Puţine dintre tulburările metabolismului apei şi electroliţilor sunt aşa de des intâlnite sau aşa de ameninţătoare cum sunt tulburările echilibrului potasiului. Efectul potasiului de modulare a conducerii neuro-musculare, în special a conducerii intracardiace, stă la baza accidentelor fatale ce accompaniază hipo sau hiperpotasiemia.

I. NOŢIUNI DE FIZIOLOGIE

Organismul uman conţine circa 3500 mmol de potasiu, din care numai 60 mmol (aproximativ 2%) se găsesc extracelular. Această fracţie mică care revine sectorului extracelular este distribuită proporţional între compartimentul interstiţial şi plasmatic. Concentraţia plasmatică a potasiului este cuprinsă intre 3,5 şi 5,5 mEq/l.

Reglarea balanţei externe a potasiului

Eliminarea renală de potasiu depinde de secreţia de aldosteron, fluxul de urină şi concentraţia ionilor de hidrogen.

Balanţa externă a potasiului depinde în principal de aportul alimentar de potasiu şi de eliminarea renală a acestuia; numai în cazul diareelor severe se poate pierde semnificativ potasiu şi pe cale intestinală.

Rinichii răspund la variaţiile în aportul alimentar de potasiu prin modificarea excreţiei de potasiu la nivelul tubilor distali. Această eliminare este reglată de aldosteron, de sodiul la nivel tubular şi de fluxul de urină. Secreţia de aldosteron este stimulată de o creştere a potasiului seric şi este suprimată de

Scanned with OKEN Scanner

scăderea acestuia. Cea mai mare parte din potasiul filtrat este reabsorbit la nivelul tubilor proximali. Creşterea aldosteronului determină o excreţie crecută de K^+ în schimbul reabsorbţiei de Na^+ şi H^+. Secreţia de potasiu în tubii distali este, de asemenea, dependentă de flux. Astfel o creştere a eliminării de lichid la nivel distal (poliurie) favorizează excreţia de K^+. Scăderea ionilor de hidrogen (alcaloza) favorizează pierderea de potasiu la nivel renal, iar acidoza creşte reabsorbţia ionilor de potasiu, pentru menţinerea neutralităţii celulare.

Reglarea balanţei interne a potasiului

Distribuţia K^+ la nivel IC sau Ec este reglată de hormoni (insulină şi noradrenalină) şi de concentraţia ionilor de hidrogen.

Concentraţiile potasiului plasmatic nu variază în mod apreciabil ca urmare a pierderii sau aportului de apă, dar trecerea potasiului din celule în mediul extracelular produce modificări importante în concentraţia şi conţinutul plasmei în potasiu.

Distribuţia potasiului in sectorul intra şi extracelular este influenţată de concentraţia ionilor de hidrogen (echilibrul acido-bazic) şi de hormoni (insulină şi noradrenalină).

Insulina şi noradrenalina stimulează pompa Na^+/K^+ membranară şi astfel K^+ este introdus în celulă.

Ionii de hidrogen. Dacă există o creştere a ionilor de hidrogen, cu dezvoltarea acidozei, ionii de potasiu ies din celulă în scopul de a menţine electroneutralitatea celulară. Situaţia inversă se întâmplă în alcaloza metabolică. Modificările ionilor de hidrogen produc tulbutări importante în concentraţia plasmatică a potasiului.

Rolul potasiului în organism

Potasiul este esenţial pentru determinarea potenţialului de membrană celular.

Cu toate că, extracelular se găseşte în cantităţi mici, potasiul este esenţial pentru determinarea potenţialului de membrană celular, care stă la baza excitabilităţii şi contracţiei musculare. Deoarece concentraţia de potasiu extracelular este atât de mică în comparaţie cu cea intracelulară, schimbări mici ale potasiului extracelular pot tulbura în mod semnificativ potenţialul de membrană. Pe de altă parte, doar modificări mari în concentraţia potasiului intracelular pot tulbura asimetria transmembranară. Pe lângă rolul principal de menţinere a funcţiei neuromusculare, potasiul este şi un important cofactor într-un număr de procese metabolice.

HIPOPOTASIEMIA

Hipopotasiemia este definită ca o concentraţie a potasiului seric sub 3,5 mEq/l. Deoarece numai 2% din cantitatea de potasiu din organism este în sectorul extracelular, valoarea potasiului seric poate să nu reflecte conţinutul total de potasiu din organism.

Scanned with OKEN Scanner

Patogeneza hipopotasiemici

Principalele cauze de hipopotasiemei sunt prezentate în tabelul XII.

Tabel XII. Cauzele principale ale hipopotasiemie

I. Pierderi gastrointestinale
- vărsături - diaree - adenoame vilose secretante de K^+
II. Pierderi renale
- exces de diuretice - diureză osmotică (diabet zaharat) - exces de mineralocorticoizi - primar sau secundar - deficit de volum extracelular (cea mai frecventă cauză) - acidoză tubulară renală
III. Intrarea potasiului în celulă
- alcaloză metabolică acută - terapia cu insulină

Cele mai importante cauze de hipopotasiemie sunt pierderile gastrointestinale sau renale, alcaloza metabolică şi tratmentul cu insulină al cetoaciduzei diabetice.

Scăderea potasiului seric se poate datora pierderilor gastrointestinale sau urinare, aportului inadecvat de potasiu şi trecerii potasiului în celulă, în condiţii de alcaloză sau în tratamentul cu insulină a comei diabetice. O hipopotasiemie moderată poate apărea şi în cazul scăderii aportului alimentar.

Bolile gastrointestinale carcterizate prin vărsături, aspiraţiile naso-gastrice şi diaree sunt cele mei frecvente situaţii care duc la hipopotasiemie.

Aldosteronul stimulează excreţia de K^+ şi ajută la menţinerea hipokaliemiei. Cantităţi mari de potasiu pot fi pierdute prin diareea, situaţie care se asociază şi cu scăderea volumului extracelular şi acidoză metabolică (prin pierderea de bicarbonaţi).

Pierderea de potasiu se poate realiza şi la nivel renal. Diureticele sunt printre cele mai frecvente cauze de hipopotasiemie. Bolile renale cronice, deşi cel mai frecvent se asociază cu hiperpotasiemie, în unele siuaţii, cum ar fi acidoza renală tubulară, pot produce pierdere de potasiu şi hipokaliemie. Excreţia de potasiu este crescută în timpul diurezelor osmotice, care duc la depleţie de potasiu (de exemplu, în cetoacidoza diabetică).

Pacienţii cu hiperaldosteronism primar, produs de un adenom suprarenalian, prezintă hipopotasiemie şi alcaloză metabolică, care apar ca urmare a pierderii de potasiu şi a reabsorbţiei crescute de sodiu (sub formă de bicarbonat). Depleţia volemică reprezintă probabil cea mai frecventă cauză de hiperaldosteronism secundar şi de pierdere de potasiu. Totuşi, pacienţii cu ciroză, insuficienţă cardiacă şi sindrom nefrotic nu sunt hipokaliemici, în ciuda hiperaldosteronismului secundar. Probabil, scăderea volumului circulant efectiv determină o diminuare a eliminării de sodiu şi de apă la nivelul tubilor distali

Scanned with OKEN Scanner

şi astfel o pierdere mai mică de potasiu. Excesul de glucocorticoizi, prin efectul lor mineralocirticoid, poate duce la hipopotasiemie.

Consecinţele hipopotasiemiei

Efectele hipopotasiemiei se reflectă predominent în funcţia neuromusculară. Pacienţii cu hipokaliemie se pot plânge de slăbiciune musculară şi crampe la nivelul membrelor inferioare.

Semnele neuromusculare (slăbiciune musculară) şi cele cardiovasculare sunt cele mai importante în hipopotasiemii.

Disfuncţia muşchilor netezi gastrointestinali conduce la scăderea motilităţii intestinale, mergând până la ileus paralitic şi distensie abdominală. Muşchii respiratori pot fi afectaţi în condiţiile unei hipopotasiemiei severe. Parestezііle şi hiporeflexia sunt alte manifestări ale hipokaliemiei.

Poliuro-polidipsia, prin tulburarea capacităţii de concentrare a urinii, se observă în cursul depleţiilor potasice cronice şi severe. O alcaloză metabolică acompaniază, de obicei, hipokaliemia, şi este explicată prin aceea că scăderea K^+ stimulează reabsorbţia de bicarbonat. Aritmiile şi tulburările electrocardiografice sunt manifestări impor-tante ale hipopotasiemiei, care pot pune viaţa pacientului în pericol, pe măsură ce severitatea depleţiei potasice se accentuează. Efectul major al hipokaliemiei la nivel cardiac este prelungirea repolarizării, ceea ce duce la aplatizarea undei T şi apariţia undei U. Pot apare o varietate de tulburări de ritm atriale sau ventriculare, în special la pacienţii care primesc digitalice, deoarece hipokaliemia creşte sensibilitatea la acest medicament.

Tabel XIII. Semnele clinice şi de laborator în hipopotasiemie

Semne/simptome
SNC şi neuromuscular
- Parestezii
- Hiporeflexivitate
- Slăbiciune musculară generalizată
Respirator
- Slăbiciunea muşchilor respiratori
Gastrointestinal
- Scăderea motilităţii intestinale
- Anorexie, greaţă, vărsături, ileus
Cardiovascular
- Hipotensiune posturală
- Aritmii
- Modificări ECG (unda T aplatizată, segmentul ST subdenivelat, unda U proeminentă)
Renal
- Poliurie, nicturie (tulburări de concentrare)
Semne de laborator
În plasmă
- $K^+ < 3,5$ mEq/l
- pH > 7,45 (creşterea bicarbonatului seric – frecvent hipokaliemia se asociază cu alcaloza metabolică)

Hipopotasiemia se asociază cu alcaloza metabolică, în condiţiile deficitului de volum extracelular.

Scanned with OKEN Scanner

HIPERPOTASIEMIA

Hiperpotasiemia se defineşte ca o creştere a concentraţiei potasiului seric peste 5,5 mEq/l. Hiperpotasiemia acută este o urgenţă medicală necesitând recunoaştere promptă şi tratament pentru evitarea aritmiilor cardiace şi opririi inimii.

Patogeneza hiperpotasiemiei

Hiperpotasiemia poate fi produsă de o tulburare a excreţiei, o redistribuţie a potasiului sau o creştere a aportului.

Cele mai frecvente cauze de hiperpotasiemie sunt prezentate în tabelul XIV. O falsă hiperpotasiemie poate apărea frecvent prin hemoliza globulelor roşii, de aceea determinări repetate sunt necesare pentru siguranţa diagnosticului.

Hiperpotasiemia poate fi produsă de o tulburare a excreţiei, o redistribuţie a potasiului sau o creştere a aportului. Cea mai frecventă cauză de hiperpotasiemie este excreţia inadecvată. Deoarece 80-90% din potasiu este eliminat din organism prin rinichi, în insuficienţa renală este de aşteptat să se producă creşterea potasiului seric. Totuşi, hiperkaliemia nu se produce în insuficienţa renală cronică decât atunci, când, există un aport crescut de potasiu.

Tabel XIV. Cauzele principale ale hiperpotasieimie

I. Creşterea aportului de K^+
- administrare i.v de soluţii conţinând K^+ - sucuri de fructe (dacă funcţia renală este afectată)
II. Scăderea excreţiei renale
- scăderea ratei de filtrare glomerulară - scăderea secreţiei tubulare (boala Addison)
III. Ieşirea potasiului în celulă
- acidoză metabolică acută - leziuni celulare (hemoliză, traumatisme, arsuri, necroza celulelor tumorale) - deficitul de insulină

Creşterea aportului de potasiu la pacienţii cu insuficienţă renală poate fi realizată prin administrarea de medicamente cu conţinut crescut în potasiu. O sursă endogenă de potasiu ar putea fi realizată de o hemoragie internă, cu eliberare de K^+ în timpul hemolizei. În boala Addison poate apare o hiperkaliemie severă prin deficit de aldosteron. Acidoza (leziunile celulare, aşa cum se întâmplă în arsuri şi sindromul de zdrobire, determină ieşirea potasiului în afara celulei. În sfârşit, administrarea i.v. de soluţii care conţin potasiu poate conduce la hiperpotasiemie.

Consecinţele hiperpotasiemiei

Mulţi pacienţi cu hiperpotasiemie sunt asimptomatici până când creşterea potasiului este importantă.

Scanned with OKEN Scanner

Tabel XV. Semnele clinice şi de laborator în hiperpotasiemie

Semne/simptome
SNC şi neuromuscular
- Parestezii
- Slăbiciune musculară progresivă
Gastrointestinal
- Greaţă, colici intestinale, diaree
Cardiovascular
- Aritmii, bradicardie, bloc AV total, fibrilaţie ventriculară, oprirea inimii
- Modificări ECG (unda T ascuţită, simetrică, prelungirea intervalului PR, lărgirea complexului QRS)
Renal
- Oligurie progresând spre anurie
Semne de laborator
În plasmă
- $K^+ > 5,5$ mEq/l

Efectele neuromusculare se aseamănă cu cele din hipokaliemie.

Hiperpotasiemiile severe (K^+ seric > 8mEq/l) se caracterizează prin tulburări de ritm: disociaţie atrio-ventriculară, tahicardie supra-ventriculară şi fibrilaţie ventriculară.

Efectele neuromusculare se aseamănă cu cele din hipokaliemie. Predomină slăbiciunea musculară, care afectează primordial membrele inferioare, apoi urcă spre trunchi şi membrele superioare.

Tulburările progresive ale funcţiei cardiace pot fi apreciate pe ECG, hiperkaliemia scăzând potenţialul celular transmembranar şi crescând excitabilitatea miocardică. Precoce apar modificări ale undei T, care devine ascuţită şi simetrică ("în cort"). Apoi, odată cu creşterea K^+ seric se pot observa alungirea intervalului PR şi lărgirea complexului QRS. Hiperpotasiemiile severe (K^+ seric > 8mEq/l) se caracterizează prin tulburări de ritm asociate tulburărilor de conducere: paralizie sinusală, disociaţie atrio-ventriculară, tahicardie supra-ventriculară şi fibrilaţie ventriculară.

TESTE

<u>Întrebări tip complement simplu</u>

1. Următoarele situaţii pot conduce la hipovolemie cu o EXCEPŢIE:

A. **Diaree**
B. **Vărsături**
C. **Diabet zaharat**
D. **Insuficienţă renală acută faza oligo-anurică**
E. **Transpiraţii abundente**

Scanned with OKEN Scanner

2. Următoarele situaţii reprezintă cauze de hipervolemie cu o EXCEPŢIE:

A. Insuficienţa cardiacă congestivă
B. Insuficienţa renală cronică faza poliurică
C. Hiperaldosteronism primar
D. Sindromul secreţiei inadecvate de ADH (SIADH)
E. Ciroza hepatică

3. Următoarele cauze sunt implicate în producerea hiponatremei cu o EXCEPŢIE:

A. Potomania
B. Sindromul secreţiei inadecvate de ADH (SIADH)
C. Hiperaldosteronismul primar
D. Insuficienţă renală acută faza oligo-anurică
E. Exces de diuretice

4. Următoarele situaţii pot conduce la hipernatremie cu o EXCEPŢIE:

A. Creşterea aportului de apă
B. Hiperaldosteronism primar
C. Diaree
D. Sdr. Cushing
E. Diabet insipid

5. Următoarele cauze sunt implicate în producerea hipopotasemiei cu o EXCEPŢIE:

A. Diaree
B. Diureza osmotică
C. Hipoaldosteronism
D. Alcaloză metabolică acută
E. Coma diabetică tratată cu insulină

6. Următoarele situaţii reprezintă cauze de hiperpotasemie cu o EXCEPŢIE:

A. Administrare i.v de soluţii conţinând K^+
B. Scăderea ratei de filtrare glomerulară
C. Boala Addison
D. Alcaloza metabolică acută
E. Hemoliză

<u>Întrebări tip complement grupat</u>

La următoarele întrebări răspundeţi după modelul de mai jos:

A. Dacă afirmaţiile 1, 2 şi 3 sunt corecte
B. Dacă afirmaţiile 1 şi 3 sunt corecte
C. Dacă afirmaţiile 2 şi 4 sunt corecte
D. Dacă numai afirmaţia 4 este corectă
E. Dacă toate afirmaţiile sunt corecte sau nici o afirmaţie nu este corectă

Scanned with OKEN Scanner

7. Care din următoarele modificări hidroelectrolitice apar în cazul vărsăturilor abundente:

1. Na plasmatic > 145 mm Hg
2. Deficit de volum extracelular
3. Hipopotasiemie
4. Deshidratare intracelulară
5. Na^+ urinar < 20 mEq/l

8. Care din următoarele mecanisme compensatorii caracterizează hipovolemiile:

1. Eliberare de aldosteron
2. Creşterea tonusului simpatic
3. Eliberare de ADH
4. Eliberare de factor natriuretic atrial
5. Inhibarea senzaţiei de sete

9. Care din următoarele reprezintă consecinţele hipernatremiei:

1. Creşterea osmoliţior intracelulari (compensator)
2. Sete
3. Creşterea temperaturii corporale
4. Uscăciunea mucoselor
5. Letargie

10. Care din următoarele reprezintă consecinţele hiponatremiei:

1. Diminuarea conţinutului celular în osmoliţi (compensator)
2. Vărsături
3. Anorexie
4. Sete
5. Limbă aspră, roşie şi uscată

11. Care din următoarele reprezintă consecinţele hiperpotasiemiei:

1. Parestezii
2. Slăbiciune musculară progresivă
3. Fibrilaţie ventriculară
4. U nda T aplatizată
5. Poliurie

12. Care din următoarele reprezintă consecinţele hipotasiemiei:

1. Parestezii
2. Slăbiciune musculară progresivă
3. Scăderea motilităţii intestinale
4. Unda U proeminentă
5. Aritmii

<u>Întrebări tip asociere simplă</u>

Asociaţi următoarele tulburări hidroelectrolitice cu cea mai potrivită cauză:

Scanned with OKEN Scanner

13. Hipovolemie	A. Hemoliză
14. Hipervolemie	B. Insuficienţă cardiacă congestivă
15. Hiponatremie	C. Hemoragie
16. Hiperrnatremie	D. Boala Addison
17. Hiperpotasemie	E. Accident vascular cerebral

Asociaţi următoarele modificări hidroelectrolitice cu cele mai potrivite aspecte clinice:

18. Hipovolemie	A. Anorexie
19. Hipervolemie	B. Hipotensiune arterială
20. Hiponatremie	C. Sete
21. Hiperrnatremie	D. Parestezii
22. Hiperpotasemie	E. Edeme

Întrebări tip cauză-efect

La întrebările cu DEOARECE răspundeţi după următorul model:

A. Dacă ambele afirmaţii sunt adevărate şi între ele există o relaţie cauză-efect
B. Dacă ambele afirmaţii sunt adevărate, dar între ele nu există relaţie cauză-efect
C. Dacă prima afirmaţie este adevărată, iar a doua este falsă
D. Dacă prima afirmaţie este falsă, iar a doua este adevărată
E. Dacă ambele afirmaţii sunt false

23. Hipervolemia apare în sindromul nefrotic DEOARECE creşterea volumului circulant efectiv stimulează eliberarea de aldosteron.

24. Pierderea de lichide pe cale gastrointestinală conduce frecvent la hiponatremie DEOARECE lichidele gastrointestinale sunt hipotone.

25. Hiperpotasemia apare în acidoza matabolică DEOARECE în acidoză ionii de hidrogen în exces intră în celulă, iar cei de potasiu părăsesc celula.

26. În hiperpotasemie apar tulburări de ritm DEOARECE hiperpotasemia determină creşterea potenţialului diastolic maxim şi scăderea automatismului cardiac.

27. Setea este caracteristică hipernatremiei DEOARECE în hipernatremie este stimulat centrul setei prin hiperhidratarea celulei nervoase.

28. În sindromul de secreţie inadecvată de ADH (SIADH) apare hipernatremia DEOARECE ADH determină eliminarea crescută de apă din organism.

Scanned with OKEN Scanner

Capitolul 14.

FIZIOPATOLOGIA ECHILIBRULUI ACIDO-BAZIC

INTRODUCERE

Organismul este supus zilnic unei sarcini acide importante ca urmare a metabolismului mitocondrial (producerea de CO_2 : 13-16000 mmol/zi) şi prin formarea de acizi nevolatili, în afara metabolismului celular (generarea de protoni prin disocierea acizilor: $AH \leftrightarrow A^- + H^+$, 60 mmol/zi). Protonii sunt foarte toxici pentru organism pentru că ei se pot lega de proteine şi astfel pot să le modifice forma şi funcţia. În plus, activitatea optimă a numeroase reacţii enzimatice este posibilă doar la un pH (logaritmul negativ al concentraţiei ionilor de hidrogen) normal. Atunci când pH-ul suferă variaţii importante, apar tulburări ale metabolismului celular, permeabilităţii membranare sau ale echilibrului hidroelectrolitic. Valorile pH-ului sub 7 sau peste 8 sunt incompatibile cu viaţa. Pentru a regla concentraţia protonilor la nivel extracelular între 38 şi 42 nmol/l (respectiv, pH = 7,38 – 7,42) organismul apelează la sistemele tampon, la plămâni pentru eliminarea de CO_2 şi la rinichi pentru eliminarea de protoni.

Organismul produce zilnic o cantitate mare de acizi. Pentru a regla concentraţia protonilor, intervin sistemele tampon, plămânii şi rinichii.

NOŢIUNI DE FIZIOLOGIE

1. Producerea de acizi

Un acid este o substanţă conţinând unul sau mai mulţi H^+ care pot fi eliberaţi în soluţie (donor de protoni). Un acid puternic, cum este acidul clorhidric (HCl), este aproape întotdeuna complet disociat în soluţie, eliberând astfel H^+. Un acid slab, cum este acidul carbonic (H_2CO_3) este numai parţial disociat în soluţie şi astfel doar un numar mic de H^+ este eliberat. Două tipuri de acizi sunt formaţi în urma proceselor metabolice ale organismului: volatili şi nevolatili.

În urma proceselor metabolice ale organismului sunt formate două tipuri de acizi: volatili şi nevolatili.

<u>Acizii volatili</u>

Un acid volatil poate trece din stare lichidă în stare gazoasă. Dioxidul de carbon - produsul final al degradării glucidelor, proteinelor şi lipidelor - poate fi considerat un acid volatil, datorită capacităţii de a reacţiona cu apa pentru a forma acidul carbonic (H_2CO_3), care la rândul lui disociază pentru a forma H^+ şi HCO_3^-:

Scanned with OKEN Scanner

Capitolul 14.

FIZIOPATOLOGIA ECHILIBRULUI ACIDO-BAZIC

INTRODUCERE

Organismul este supus zilnic unei sarcini acide importante ca urmare a metabolismului mitocondrial (producerea de CO_2 : 13-16000 mmol/zi) şi prin formarea de acizi nevolatili, în afara metabolismului celular (generarea de protoni prin disocierea acizilor: $AH \leftrightarrow A^- + H^+$, 60 mmol/zi). Protonii sunt foarte toxici pentru organism pentru că ei se pot lega de proteine şi astfel pot să le modifice forma şi funcţia. În plus, activitatea optimă a numeroase reacţii enzimatice este posibilă doar la un pH (logaritmul negativ al concentraţiei ionilor de hidrogen) normal. Atunci când pH-ul suferă variaţii importante, apar tulburări ale metabolismului celular, permeabilităţii membranare sau ale echilibrului hidroelectrolitic. Valorile pH-ului sub 7 sau peste 8 sunt incompatibile cu viaţa. Pentru a regla concentraţia protonilor la nivel extracelular între 38 şi 42 nmol/l (respectiv, pH = 7,38 – 7,42) organismul apelează la sistemele tampon, la plămâni pentru eliminarea de CO_2 şi la rinichi pentru eliminarea de protoni.

Organismul produce zilnic o cantitate mare de acizi. Pentru a regla concentraţia protonilor, intervin sistemele tampon, plămânii şi rinichii.

NOŢIUNI DE FIZIOLOGIE

1. Producerea de acizi

În urma proceselor metabolice ale organismului sunt formate două tipuri de acizi: volatili şi nevolatili.

Un acid este o substanţă conţinând unul sau mai mulţi H^+ care pot fi eliberaţi în soluţie (donor de protoni). Un acid puternic, cum este acidul clorhidric (HCl), este aproape întotdeuna complet disociat în soluţie, eliberând astfel H^+. Un acid slab, cum este acidul carbonic (H_2CO_3) este numai parţial disociat în soluţie şi astfel doar un numar mic de H^+ este eliberat. Două tipuri de acizi sunt formaţi în urma proceselor metabolice ale organismului: volatili şi nevolatili.

Acizii volatili

Un acid volatil poate trece din stare lichidă în stare gazoasă. Dioxidul de carbon - produsul final al degradării glucidelor, proteinelor şi lipidelor - poate fi considerat un acid volatil, datorită capacităţii de a reacţiona cu apa pentru a forma acidul carbonic (H_2CO_3), care la rândul lui disociază pentru a forma H^+ şi HCO_3^-:

Scanned with OKEN Scanner

$CO_2 + H_2O \leftrightarrow H^+ + HCO_3^-$

Deoarece dioxidul de carbon este un gaz, el poate fi eliminat prin respiraţie, la nivelul plămânilor şi este considerat un acid volatil.

Acizii nevolatili

Toate celelalte surse de H^+ sunt considerate acizi nevolatili. Acizii nevolatili nu pot fi transformaţi în gaz pentru a fi eliminaţi prin plămâni, dar pot fi excretaţi prin rinichi. Acizi nevolatili pot fi organici sau anorganici. Protonii sunt generaţi, în mod fiziologic, de către organism atunci când sunt degradate proteinele, prin catabolismul acizilor aminaţi sulfuraţi (metionină, cisteină) sau acizilor aminaţi bazici (lizină, arginină, histidină). În condiţii patologice, pot fi produse cantităţi mari de acizi, atunci când glucidele sau acizii graşi suferă un catabolism incomplet (ca urmare a hipoxiei sau deficitului în insulină) sau când se formează anioni, prin degradarea toxicelor (metanol, etilen glicol, toluen), care nu pot fi metabolizaţi de organism.

Acizii nevolatili nu pot fi transformaţi în gaz pentru a fi eliminaţi prin plămâni, dar pot fi excretaţi prin rinichi.

2. Reglarea concentraţiei de H^+

Deoarece cantităţi variate de acizi şi baze intră în sânge din alimentele absorbite sau din catabolismul principiilor nutritive, sunt necesare o serie de mecanisme pentru neutralizarea sau eliminarea acestor substanţe. Astfel, menţinerea constantă a pH-ului plamatic (valori normale 7,38 – 7,42, ceea ce corespunde unei concentraţii de H^+ de 42 – 38 mmol/l) este posibilă prin acţiunea integrată a sistemelor tampon, plămânului şi rinichiului.

Sistemele tampon

Un sistem tampon este o combinaţie de acid slab şi sarea sa alcalină, chimică care limitează modificările de pH ale unei soluţii.

Termenul de tampon descrie o substanţă chimică care minimizează modificările de pH ale unei soluţii, modificări produse prin adăugarea unui acid sau unei baze. Un sistem tampon este o combinaţie de acid slab şi sarea sa alcalină (sau o bază slabă şi sarea sa acidă).

Patru sisteme tampon menţin constant pH-ul în organism:

- Bicarbonat/Acid carbonic ($NaHCO_3$ şi H_2CO_3)
- Fosfat disodic/Fosfat monosodic (Na_2HPO_4 şi $Na_2H_2PO_4$)
- Hemoglobină/Oxihemoglobină (HbO_2^- şi $HHbO_2$)
- Proteină/Proteinat (Pr^- şi HPr)

Sistemul bicarbonat-acid carbonic este cel mai important din organism şi acţionează în special la nivel extracelular.

Sistemul bicarbonat-acid carbonic este cel mai important cantitativ în organism si acţionează în special în sectorul extracelular. Pe când celelalte sisteme tampon devin repede inefective odată ce asocierea H^+ şi a anionului a atins un echilibru, sistemul bicarbonat se

Scanned with OKEN Scanner

menţine încă activ, deoarece acidul carbonic este eliminat ca dioxid de carbon. Limita eficacităţii sistemului bicarbonat este dată de cantitatea sa iniţială. Numai atunci când tot bicarbonatul a fost utilizat, sistemul nu mai are capacitate de tamponare. Astfel, statusul acido-bazic al unui pacient este evaluat prin determinarea bicarbonatului seric.

Statusul acido-bazic al unui pacient este evaluat prin determinarea bicarbonatului seric.

Asocierea ionilor de hidrogen cu ionul bicarbonat se produce rapid, dar disocierea acidului carbonic la dioxid de carbon şi apă se produce foarte lent. Reacţia este accelerată de o enzimă, anhidraza carbonică (AC), care se găseşte în special unde această reacţie este mai necesară, şi anume, în eritrocite şi în rinichi. Tamponarea sângelui prin sistemul bicarbonat înlătură eficient ionii de hidrogen, cu preţul consumului de bicarbonat. Dioxidul de carbon care este format poate fi eliminat prin plămâni, iar apa rezultată se amestecă cu depozitul de apă al organismului. Sectorul extracelular (EC) conţine o mare cantitate de bicarbonat (aproximativ 24 mmol/l), dar dacă H^+ încep să crească, concentraţia plasmatică de bicarbonat scade pe măsură ce sistemul neutralizează sarcina acidă.

Următoarea reacţie descrie componentele sistemului bicarbonat/acid carbonic şi relaţiile dintre ele:

$$CO_2 + H_2O \xleftrightarrow{AC} H_2CO_3 \leftrightarrow H^+ + HCO_3^-$$

Acidemia **(o creştere a [H^+]) se produce fie când scade bicarbonatul, fie când creşte P_{CO_2}. Invers,** ***alcalemia*** **(o scădere a [H^+]) se produce fie când creşte bicarbonatul, fie când scade P_{CO_2}.**

Această ecuaţie evidenţiază că concentraţia ionilor de hidrogen [H^+] depinde de concentraţia de bicarbonat [HCO_3^-] din mediul EC şi de dioxidul de carbon dizolvat în sânge (P_{CO_2}). Acidemia (o creştere a [H^+]) se produce fie când scade bicarbonatul, fie când creşte P_{CO_2}. Invers, alcalemia (o scădere a [H^+]) se produce fie când creşte bicarbonatul, fie când scade P_{CO_2}. Astfel, [H^+] , [HCO_3^-] şi P_{CO_2} sunt trei parametri care controlează statusul acido-bazic al sectorului EC.

Partea stângă a ecuaţiei reprezintă componenta respiratorie ($CO_2 + H_2O \leftrightarrow H_2CO_3$). Componenta respiratorie este reglată de plămâni prin variaţiile ventilaţiei alveolare. Partea dreapta a ecuaţiei reprezintă componenta metabolică ($H_2CO_3 \leftrightarrow H^+ + HCO_3^-$). Această componentă este reglată în principal de rinichi. Aceştia contribuie la echilibrul acido-bazic în două moduri: 1. Prin reabsorbţia şi regenerarea bicarbonatului, şi 2. Prin excreţia zilnică a protonilor în exces.

Scanned with OKEN Scanner

Rolul plămânilor (reglarea CO_2)

Ventilaţia este componenta majoră a reglării P_{CO2}.

Tulburările de perfuziei sau difuziune sunt rareori implicate în limitarea eliminării de CO_2, având în vedere viteza de difuziune a acestuia. În schimb, ventilaţia este componenta majoră a reglării P_{CO2}. Reglarea ventilaţiei implică o complexă interrelaţie între stimulii mecanici şi chimici. Orice modificare în conţinutul arterial al HCO_3^-, P_{CO2}, pH, P_{O2} sau prin stimularea mecanoreceptorilor pulmonari determină tulburări ale ventilaţiei şi astfel ale P_{CO2} şi pH-ului. Răspunsul respirator la o modificare metabolică a pH-nlui este determinat de stimularea chemoreceptorilor periferici şi realizează răspunsul compensator la o modificarea metabolică a echilibrului acido-bazic.

Scăderea ventilaţiei conduce la o retenţie de CO_2 şi, astfel, la o acidoză respiratorie, pe când o *creştere a ventilaţiei*, provoacă o alcaloză respiratorie.

O diminuare a ventilaţiei conduce la o retenţie de CO_2 şi, astfel, la o acidoză respiratorie, pe când o creştere a ventilaţiei, prin stimularea chemoreceptorilor sensibili (de exemplu la variaţiile PO_2), provoacă o alcaloză respiratorie. Aceste modificări ale CO_2 se răsfrâng asupra echilibrului acido-bazic, dar nu trebuie să uităm că rolul principal al sistemului respirator este de a furniza oxigen celulelor. Astfel, corecţia unei deficit în oxigen primează asupra controlului echilibrului acido-bazic.

Rolul rinichilor (reglarea bicarbonatului)

Reglarea concentraţiei de bicarbonat este realizată de rinichi, prin reabsorbţia HCO_3^- filtrat şi regenerarea HCO_3^- consumat.

Reglarea concentraţiei de bicarbonat este realizată de rinichi care asigură atât reabsorbţia HCO_3^- filtrat de către glomerulul renal, cât şi regenerarea ionilor HCO_3^- consumaţi, în cantitate egală cu cea consumată pentru tamponarea protonilor formaţi din metabolismul celular (60 mmol/zi). Ambele funcţii sunt realizate prin secreţia de protoni în lumenul tubular, la nivelul tubilor proximali prin schimbul (antiportul) Na^+/H^+, iar la nivelul tubilor distali prin pompa H^+-ATPază.

Reabsorbţia bicarbonatului

Aproximativ 85-90% din HCO_3^- filtrat este reabsorbit la nivelul tubilor proximali, restul la nivelul tubilor distali.

Aproximativ 85-90% din HCO_3^- filtrat este reabsorbit la nivelul tubilor proximali. Mai departe, reabsorbţia bicarbonatului se realizează la nivelul tubilor distali, astfel că la un pH luminal de 6,2 lichidul din tubul distal nu mai conţine bicarbonat. Reabsorbţia proximală de HCO_3^- se realizează indirect printr-un mecanism care necesită secreţia apicală de H^+ (prin antiportul Na^+/H^+), precum şi prezenţa unei AC luminale pentru disocierea acidului carbonic format în CO_2 şi H_2O. Ieşirea HCO_3^- la nivelul polului bazolateral al celulei tubulare se realizează prin co-transportul Na^+/ HCO_3^-. Astfel, HCO_3^- filtrat ajuns în lumenul tubular tamponează ionii de hidrogen secretaţi prin intermediul

Scanned with OKEN Scanner

antiportului Na^+/H^+. Acidul carbonic din lichidul luminal este disociat de AC luminală, iar CO_2 rezultat pătrunde în celula tubulară. Dioxidul de carbon intrat în celulă regenerează acidul carbonic sub acţiunea AC celulare. Acidul carbonic se disociază în H^+ şi HCO_3^-, iar acesta din urmă este trecut în spaţiul peritubular prin co-transportul Na^+/HCO_3^- (fig.1).

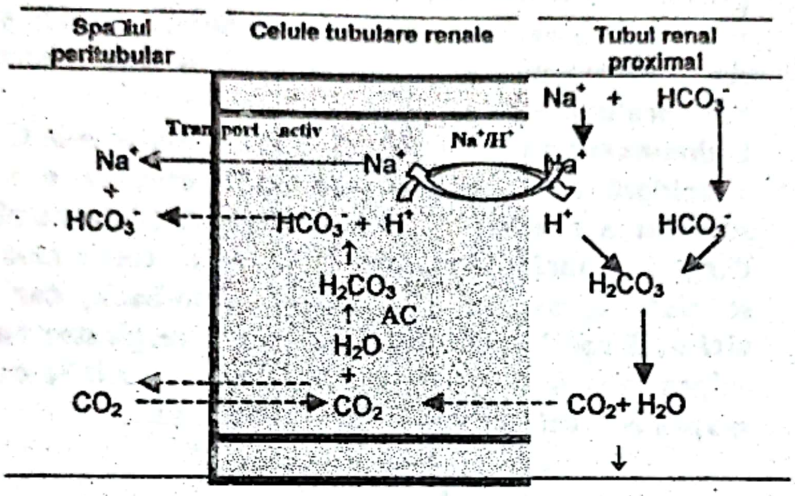


Fig.1. Reabsorbţia bicarbonatului la nivelul tubului proximal

Reabsorbţia de bicarbonat în tubul proximal depinde de:

- **cantitatea de HCO_3^- filtrat de către glomerul**
- **concentraţia intracelulară de H^+. Activitatea antiportului Na^+/H^+ este stimulată de scăderea pH-ului celular, de creşterea P_{CO2} şi de hipopotasiemie**
- **activitatea anhidrazei carbonice, care poate fi inhibată de agenţi farmacologici (acetazolamidă)**
- **reabsorbţia de Na^+ (excesul de volum extracelular diminuă secreţia de protoni prin dimiuarea reabsorbţiei de Na^+ de către antiportul Na^+/H^+, pe când deficitul de volum extracelular are efect invers şi creste, deci, reabsorbţia de HCO_3^-).**

Regenerarea bicarbonatului, la nivelul tubilor distali, se poate realiza plecând de la CO_2 sau de la glutamină.

Regenerarea bicarbonatului

Rinichiul regenerează bicarbonatul la nivelul tubilor distali prin 2 mecanisme:

a). *Plecând de la CO_2* **prezent în celulele tubulare, care conduce la formarea H_2CO_3, iar prin disociere la HCO_3^- şi H^+. Ionul de hidrogen este excretat prin antiportul Na^+/H^+ şi se leagă de fosfaţii din lichidul tubular pentru a forma ionii de $H_2PO_4^-$. Această**

Scanned with OKEN Scanner

cantitate este aciditatea titrabilă şi reprezintă mai puţin de jumătate din protonii eliminaţi în condiţii normale. HCO_3^- este scos din celula tubulară în spaţiul peritubular prin co-transportul Na^+/HCO_3^- (fig.2).

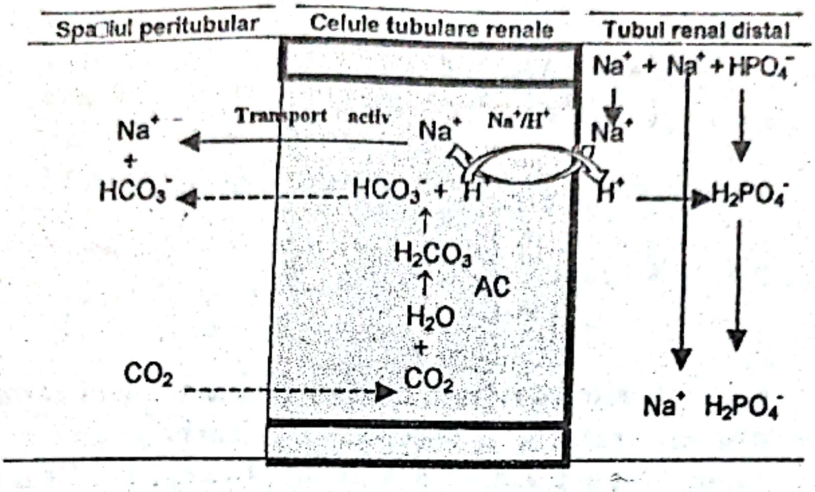


Fig.2. Regenerarea bicarbonatului şi sistemul tampon fosfat

b). *Plecând de la glutamină*, care este metabolizată în celulele tubulare proximale în NH_4^+ şi oxoglutarat, iar prin metabolizare acestuia din urmă se ajunge la HCO_3^-. Sistemul reuşeşte, astfel, să genereze din nou bicarbonatul şi să elimine H^+ prin intermediul excreţiei de NH_4^+ (fig.3).

Debitul de fosfat din lichidul tubular variază puţin, pe când metabolismului glutaminei cu formare de amoniu poate creşte de manieră considerabilă. Astfel, în primul rând, amoniul este cel care preia sarcina de a elimina cantităţi importante de protoni în cazul acidozelor metabolice.

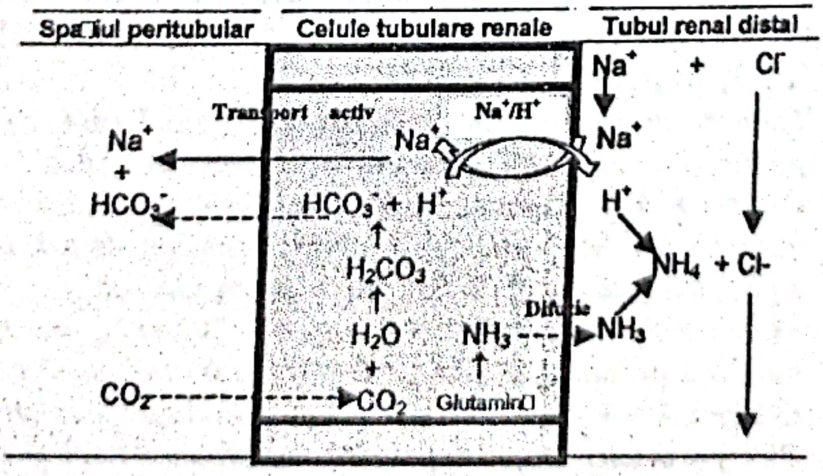


Fig.3. Regenerarea bicarbonatului şi formarea de ioni de amoniu

Scanned with OKEN Scanner

3. Evaluarea echilibrului acidobazic

În stare de echilibru, relaţia dintre componentele sistemului bicarbonat/acid carbonic poate fi exprimată prin legea acţiunii maselor:

$$[H^+] = 24 \times \frac{PCO_2}{[HCO_3^-]}$$

sau prin ecuaţia Henderson-Hasselbalch:

$$pH = pK + \log \frac{[HCO_3^-]}{[H_2CO_3]}$$

unde pK este constanta de disociere a acidului carbonic, $[HCO_3^-]$ este concentraţia plasmatică a bicarbonatului şi $[H_2CO_3]$ este concentraţia plasmatică a acidului carbonic. Deoarece PCO_2 din plasmă este proporţională cu concentraţia acidului carbonic şi dioxidul de carbon dizolvat în plasmă, ecuaţia Henderson-Hasselbalch poate fi rescrisă:

$$pH = pK + \log \frac{[HCO_3^-]}{S \times PCO_2},$$

unde S = constanta de solubilitatea a CO_2

sau

pH-ul este proporţional cu $\frac{[HCO_3^-]}{PCO_2}$

$$\frac{[HCO_3^-] = 24\ mEq/l}{S \times PCO_2\ \ 0{,}03 \times 40\ mm\ Hg} = \frac{24}{1{,}2} = \frac{20}{1}$$

Această ecuaţie arată că raporul bicarbonat/acid carbonic determină pH-ul. La pH-ul de 7,4 al organismului, raportul $[HCO_3^-]/[H_2CO_3]$ trebuie să fie 20/1.

Tulburările *metabolice* ale balanţei acido-bazice sunt cele care provoacă modificări în concentraţia bicarbonatului, iar cele *respiratorii* sunt cele în care se modifică primar concentraţia dioxidului de carbon.

Tulburările metabolice ale balanţei acido-bazice sunt cele care provoacă modificări în concentraţia bicarbonatului. De exemplu, o creştere a bicarbonatului provoacă o creştere a pH-ului, deci o *alcaloză metabolică*. O scăderea a concentraţiei bicarbonatului duce la o scădere a pH-ului, ceea ce corepunde cu *acidoza metabolică*.

Tulburările respiratorii ale balanţei acido-bazice sunt cele în care se modifică primar concentraţia dioxidului de carbon. O creştere a PCO_2 determină scăderea pH-ului şi astfel o *acidoză repiratorie*. O scădere a PCO_2 provoacă creşterea pH-ului, deci *alcaloză respiratorie*.

Scanned with OKEN Scanner

4. Răspunsul compensator la modificarea pH-ului

Dacă pH-ul este modificat printr-o tulburare acido-bazică, organismul răspunde imediat prin mecanisme compensatorii pentru a readuce pH-ul la normal. Astfel, relaţia dintre elementele sistemului bicarbonat se complică prin mecanismele fiziologice care încearcă să readucă pH-ul la normal. Atunci când funcţia ventilatorie este compromisă, organismul încearcă să crească excreţia de protoni pe cale renală. Acest mecanism este cunoscut ca fiind *compensarea renală* a tulburărilor acido-bazice de natură respiratorie. Compensarea renală se instalează lent.

În tulburările acido-bazice respiratorii compensarea este *renală*, iar în tulburările matabolice, compensarea este *respiratorie*.

Atunci când apar tulburări metabolice ale echilibrului acido-bazic, compensarea este posibilă prin intervenţia plămânilor. Acest mecanism este denumit *compensarea respiratorie* a tulburărilor echilibrului acido-bazic de natură metabolică. Compensarea respiratorie se realizează rapid.

Dacă compensarea este completă, pH-ul se întoarce în limite normale, deşi PCO_2 şi [HCO_3^-] rămân anormale. Se spune, atunci, că tulburarea acido-bazică este compensată. Compensarea este deseori parţială, ceea ce înseamnă că pH-ul (respectiv [H^+]) nu s-a reîntors în limitele domeniului de referinţă.

Astfel, pH-ul la un moment dat, în cursul unei tulburări acido-bazice, este consecinţa atât a severităţii cauzei primare cât şi a eficienţei mecanismelor compensatorii.

I. PATOGENEZA TULBURĂRILOR ACIDO-BAZICE

1. TULBURĂRILE METABOLICE ALE ECHILIBRULUI ACIDO-BAZIC

ACIDOZA METABOLICĂ

În acidoza metabolică tulburarea primară este reducerea concentraţiei de bicarbonat în lichidul extracelular.

Etiopatogeneza acidozei metabolice

Acidoza metabolică este produsă de una din următoarele 3 cauze: 1. Creşterea producţiei de acizi nevolatili; 2. Scăderea excreţiei de acid la nivel renal; 3. Pierderea de baze (tabel I). Bicarbonatul extracelular este redus prin reacţia cu ionii de hidrogen sau, la pacienţii care pierd baze, prin pierderea bicarbonatului prin urină sau materii fecale.

Gaura anionică reprezintă anionii care nu se măsoară în mod obişnuit. Determinarea ei permite stabilirea cauzei care a condus la acidoză metabolică.

Ancheta etiologică este ghidată de analiza găurii anionice plasmatice care permite să se distingă acidozele metabolice prin acumulare de acizi de cele produse prin pierdere de baze.

Scanned with OKEN Scanner

Gaura anionică poate fi evaluată prin calculul diferenței dintre, pe de o parte, suma celor doi cationi principali Na^+ și K^+ și, pe de altă parte, suma dintre principalii anioni, Cl^- și HCO_3^-. Nu există o gaură anionică reală, deoarece numărul ionilor pozitivi și negativi este egal. De fapt, gaura anionică reprezintă anionii care nu se măsoară. În practică, deoarece concentrația potasiului este foarte mică, aceasta este exclusă din calcul:

$$\text{Gaura anionică} = [Na^+] - ([Cl^-] + [HCO_3^-])$$

La persoanele normale gaura anionică este de aproximativ 12 mEq/l.

Când concentrația bicarbonatului scade sau crește, alți ioni trebuie să-i ia locul pentru a menține neutralitatea electrică. Dacă bicarbonatul este substituit prin Cl^-, gaura anionică nu se modifică. Gaura anionică va crește, însă, în situațiile metabolice în care este crescută producția de acizi, cum ar fi acid sulfuric, lactic, salicilic sau cetaoacizi.

Acidozele metabolice cu gaură anionică mare

Dintre acidozele metabolice cu gaură anionică mare, cea mai frecventă este *cetoacidoza diabetică*.

Mecanismul acestor acidoze este acumularea de acizi, alții decât acidul clorhidric sau acidul carbonic. Etiologia cea mai frecventă este cetoacidoza diabetică. Acidoza este datorată acumulării de cetoacizi (acid acetoacetic, acid β-hidroxibutiric) care rezultă din oxidarea incompletă a acizilor grași, ca urmare a carenței în insulină. Cetoacidoza poate fi semnul de debut al unui diabet zaharat sau poate fi datorată decompensării diabetului zaharat insulino-dependent, ca urmare a unei cauze subjacente (infecție, infarct miocardic). Alte etiologii sunt reprezentate de acidozele lactice, din stările de șoc și de hipoxemie (acumulare de acid lactic sintetizat în timpul metabolismului anaerob), intoxicațiile cu metanol, etilen-glicol sau aspirină (acumularea de metaboliți acizi: respectiv acid formic, acid oxalic și glicocolic, acid salicilic) și insuficiența renală (acumulare de acizi endogeni care în mod normal sunt eliminați prin rinichi).

Acidozele metabolice cu gaură anionică normală (hipercloremice)

Acidozele metabolice cu gaură anionică normală sunt produse fie prin *acumulare de HCl*, fie prin *pierdere de bicarbonat*.

Acidozele metabolice cu gaură anionică normală sunt produse fie prin acumulare de HCl, fie prin pierdere de baze. O acumulare de HCl poate surveni în cursul ingestiei de acizi al căror anion este Cl^- cum ar fi HCl, clorura de amoniu, lizină sau arginină.

Pierderile de bicarbonat pot avea o origine extrarenală (digestivă, cel mai frecvent în cursul diareelor masive) și în această situație există o adaptare renală reprezentată de scăderea eliminării de

Scanned with OKEN Scanner

bicarbonat şi creşterea eliminării de H^+ prin amplificarea amoniogenezei.

Pierderile de bicarbonat pot fi şi de origine renală, producându-se fie printr-un defect de reabsorbţie a bicarbonatului filtrat de glomerului, fie printr-un defect renal de regenerare a bicarbonatului consumat pentru a tampona sarcina acidă rezultată din metabolismul celular.

Scăderea reabsorbţiei proximale de HCO_3^- (acidoza tubulară tip II) provoacă o bicarbonaturie paradoxală care este deseori acompanatiată de o hipopotasiemie. Anomalia tubulară poate fi izolată sau poate fi integrată unei atingeri globale a funcţiei tubului proximal (sindromul Fanconi) sau poate fi secundară administrării de inhibitori ai anhidrazei carbonice.

Tabel I. Cauzele principale ale acidozei metabolice

I. Acidoze metabolice cu gaură anionică > 13 mEq/l
a). Creşterea producţiei de acizi
Cetoacidoză
- **diabet insulino-dependent**
- **alcoolism**
- **post îndelungat**
Acidoză lactică
- **hipoxie tisulară (şoc, hipoxemie, intoxicaţie cu CO)**
- **insuficienţă hepato-celulară**
Medicamente
Intoxicaţii
- **metanol, etilen-glicol, acid salicilic**
b). Scăderea excreţiei de acizi
- Insuficienţă renală severă
II. Acidoze metabolice cu gaură anionică < 13 mEq/l
a). acumulare de HCl
- **ingestie de HCl, NH_4Cl, clorură de lizină sau arginină**
b). pierdere de HCO_3^-
pierdere extrarenală
- **diaree, laxative**
pierdere renală (acidoză tubulară tip II)
- **anomalie a reabsorbţiei de HCO_3^-**
- **sdr. Fanconi**
c). defect de regenerarea a HCO_3^-
- **diminuarea secreţiei de acid (acidoză tubulară tip I)**
- **diminuarea numărului de pompe H^+ATP-ază**
- **diminuarea producerii de NH_3 la nivelul medularei renale**

Scanned with OKEN Scanner

Scăderea regenerării HCO_3^- este datorată tulburărilor mecanismelor distale de acidifiere a urinii. Acidoza tubulară distală poate fi determinată de scăderea secreției de H^+ de către canalul colector. Această tulburare poate fi dată fie de diminuarea numărului de pompe de H^+ATP-ază, fie de scădere a activității pompelor de protoni (dispariția gradientului electric sau chimic), fie de retrodifuzia ionilor de H^+ (permeabilitate anormală a epiteliului tubular). De asemenea, poate fi secundară diminuării NH_3 medular, ca urmare a unei inhibiții a amoniogenezei sau a unei distrugeri a structurii medularei profunde în cursul bolilor tubulo-interstițiale.

Mecanismele de compensare în acidoza metabolică

Răspunsul imediat la la creșterea $[H^+]$ în acidoza metabolică este tamponarea în mediul extracelular de către bicarbonat, ceea ce duce la scăderea bicarbonatului plasmatic. Excesul de H^+ intră, de asemenea, în celule și este tamponat de proteine și fosfați (care furnizează 60% din capacitatea de tamponare). Pentru a menține electroneutralitatea, intrarea H^+ în celule este acompaniată de ieșirea K^+ în afara celulei. Astfel, potasiul seric crește în condiții de acidoză.

Compensarea rapidă a excesului de ioni de $[H^+]$ se realizează prin tamponarea intra și extracelulară, precum și prin hiperventilație.

Un al doilea mecanism care este activat în câteva minute de la debutul acidozei metabolice este reprezentat de compensarea respiratorie. Creșterea arterială a $[H^+]$ stimulează chemoreceptorii din sinusurile carotidiene, care la rândul lor vor determina stimularea centrului respirator, producând hiperventilație. În consecință, $PaCO_2$ este scăzut, iar pH-ul este normalizat.

Mai lent, excesul de H^+ este excretat sub formă de NH_4^+ sau aciditate titrabilă (H_3PO_4).

Deși este lent, intrarea în acțiune necesitând câteva zile, răspunsul compensator renal realizează corecția finală a tulburării echilibrului acido-bazic. Mai multe mecanisme sunt puse în joc. Excesul de H^+ este secretat în tubul renal și, apoi, excretat sub formă de NH_4^+ sau aciditate titrabilă (H_3PO_4). Creșterea excreției de NH_4^+ și H_3PO_4 este acompaniată de creșterea reabsorbției de HCO_3^-. Insuficiența renală scade eficiența eliminării protonilor.

Aspecte clinice și de laborator

Cele mai importante semne și simptome ale acidozei metabolice se manifestă ca tulburări ale funcțiilor cardiovasculare, neurologice și osoase.

Semnele și simptomele clinice ale acidozei metabolice sunt discrete și pacientul este asimptomatic atât timp cât bicarbonatul nu scade sub 15 mEq/l. Respirația Kussmaul (profundă și rapidă, indicând hiperventilația compensatorie) este mai evidentă în cetoacidoza diabetică decât în insuficiența renală. Cele mai importante semne și simptome ale acidozei metabolice se manifestă ca tulburări ale funcțiilor cardiovasculare, neurologice și osoase. Dacă pH-ul este sub 7,1, există o reducere a contractilității miocardice și a

Scanned with OKEN Scanner

răspunsului inotropic la catecolamine. De asemenea, poate să apară vasodilatație periferică. Ca urmare, pot apare hipotensiunea arterială și aritmiile cardiace. Simptomele neurologice variază de la letargie până la comă, datorită scăderii pH-ului lichidului cefalorahidian.

Se pot observa grețuri și vărsături. Simtomele neurologice sunt mai puțin severe în acidoza metabolică decât în acidoza respiratorie, deoarece CO_2 care este liposolubil trece prin bariera hemato-encefalică mai ușor decât HCO_3^- care este hidrosolubil.

În insuficiența renală, tamponarea H^+ de către bicarbonatul din oase, în cursul acidozei metabolice, determină tulburări de creștere și conduce la variate afecțiuni osoase (osteodistrofia renală).

Diagnosticul de acidoză metabolică se pune pe baza semnelor clinice și este confirmat prin măsurarea pH-ului, $PaCO_2$ și HCO_3^-. În acidoza metabolică. PH-ul este <7,35, HCO_3^- < 22 mEq/l și $PaCO_2$ < 40 mm Hg.

Tabel II. Semnele clinice și de laborator în acidoza metabolică

Semne/simptome	Semne de laborator
SNC - Letargie,comă **Respirator** - Respirația Kussmaul **Gastrointestinal** - Greață, vărsături **Cardiovascular** - Efect inotrop negativ - Vasodilatație periferică - Hipotensiune posturală - Aritmii **Sistem osos** - Tulburări de creștere - Osteodistrofie renală - (în insuficiența renală cronică)	pH < 7,35 HCO_3^- < 22 mEq/l Pa CO_2 < 40 mmHg

ALCALOZA METABOLICĂ

Alcaloza metabolică se caracterizează prin creșterea primară a bicarbonatului seric, ceea ce duce la o creștere a pH-ului (o scădere a concentrației ionilor de hidrogen).

Scanned with OKEN Scanner

Etiopatogeneza alcalozei metabolice

Alcaloza metabolică apare doar atunci când este împiedicată excreţia unei cantităţi importante de HCO_3^-, cum se întâmplă în deficitele de volum extracelular sau în hiperaldosteronism.

Patogeneza alcalozei metabolice poate fi mai bine înţelesă dacă este privită în 3 stadii: generare, menţinere şi recuperare. Pentru ca să se producă o alcaloză este necesar ca după acţiunea fenomenului iniţial, care creşte cantitatea de baze din organism, să intre în joc alte mecanisme pentru a menţine balanţa pozitivă a bazelor. În absenţa acestor mecanisme de întreţinere a alcalozei, excesul de baze este imediat eliminat în urină, prin diminuarea reabsorbţiei de HCO_3^-.

Pentru a se ajunge la o alcaloză metabolică este, deci, necesar ca o tulburare a filtrării glomerulare de HCO_3^-, reabsorbţiei proximale de HCO_3^- sau secreţiei distale de H^+ să împiedice excreţia unei cantităţi importante HCO_3^-. Aceste modificări sunt în principal provocate de deficitele de volum extracelular sau de hiperaldosteronism.

Clorul intervine în absorbţia HCO_3^-. De fapt, clorul este necesar pentru reabsorbţia proximală de sodiu. Atunci când există o depleţie clorată, sodiul este reabsorbit asociat cu HCO_3^- pentru menţinerea electroneutralităţii. Acest fenomen participă la menţinerea bilanţului pozitiv de HCO_3^- şi la întreţinerea alcalozei. Analiza clorului urinar permite diferenţierea pierderilor extrarenale de clor, asociate cu o creştere a reabsorbţiei proximale de $NaHCO_3$, de pierderile renale.

Tabel III. Cauzele principale ale alcalozei metabolice

I. Cu volum extracelular diminuat
Cl urinar < 10 mmol/l - vărsături masive recente - aspiraţie gastrică recentă - abuz recent de diuretice - diaree cronică **Cl urinar > 30 mmol/l** - diuretice (în curs) - sdr. Bartter - hipercalcemie
II. Cu volum extracelular normal
- aport de alcaline: exogene (HCO_3^-) sau endogene (eliberare de carbonat în timpul resorbţiilor osoase) - hipopotasiemie - hipomagneziemie (pe calea hipopotasiemiei)
III. Cu volum extracelular crescut
- hipermineralocorticism - HTA reno-vasculară - Cushing paraneoplazic - cancer suprarenalian

Scanned with OKEN Scanner

Astfel, diagnosticul etiologic al unei alcaloze metabolice porneşte de la analiza volumului extracelular, putându-se diferenţia alcaloze metabolice cu volum extracelular diminuat, normal sau crescut (tabel III).

Alcaloza metabolică cu volum extracelular diminuat

Hipovolemia extracelulară contribuie într-un mod decisiv la menţinerea alcalozei prin creşterea reabsorbţiei proximale de HCO_3^-, ca urmare a hiperaldosteronismului secundar.

Hipovolemia extracelulară contribuie la menţinerea alcalozei prin creşterea reabsorbţiei proximale de bicarbonat, ca urmare a hiperaldosteronismului secundar.

Reabsorbţiei de HCO_3^- (asociată reabsorbţiei de Na^+) este amplificată de deficitul de clor. Analiza cloruriei este un examen fundamental. Ea permite diferenţierea pierderilor extrarenale de HCl (de origine gastrică, cel mai frecvent), cu adaptare renală la depleţia clorată, de pierderile renale de Cl^- şi H^+ datorate diureticelor, hipercalcemiei sau sindromului Bartter (defect în reabsorbţia de Na^+ şi Cl^- la nivelul ramurei ascendente a ansei Henle, cu hiperaldosteronism asociat). Mecanismul creării alcalozei, în cazul pierderilor renale, este creşterea cantităţii de sodiu care ajunge la nivelul nefronului distal, ceea ce duce la creşterea reabsorbţiei distale de Na^+ şi stimulează secundar secreţia de H^+.

Alcaloza metabolică cu volum extracelular normal

Principalele 2 cauze din această categorie sunt aportul excesiv de alcaline la un pacient care are o diminuare a debitului de filtrare glomerulară printr-o boală renală, şi hipopotasiemia care provoacă alcaloză prin intrarea H^+ în celulă şi stimularea capacităţii de acidifiere a urinii. De altfel, cel mai frecvent, hipopotasiemia este cea care explică alcaloza metabolică ce însoţeşte diareele cronice produse prin administrare de laxative.

Alcaloza metabolică cu volum extracelular crescut

Crearea alcalozei metabolice şi menţinerea sa sunt datorate creşterii secreţiei distale de H^+ (pierdere de acizi), secundare unui hipermineralocorticism. Acesta este responsabil, în acelaşi timp, şi de creşterea volumului extracelular. Aldosteronul activează H^+ATP-aza prin acţiune directă, dar şi prin creşterea reabsorbţiei distale de sodiu (creşterea pozitivităţii luminale). Hipopotasiemia secundară hiperaldosteronismului stimulează, de asemenea, pierderea de H^+.

Scanned with OKEN Scanner

Mecanismele de compensare în alcaloza metabolică

Răspunsurile compensatorii la alcaloza metabolică includ: tamponarea intracelulară, hipoventilaţia, excreţia renală de bicarbonat.

Răspunsul compensator imediat la alcaloza metabolică este tamponarea intracelulară. H^+ iese din celulă pentru a tampona excesul de HCO_3^- extracelular. K^+ intră în celulă la schimb cu H^+. Există, de asemenea, o uşoară creştere a producţiei de acid lactic în celule, cu scopul de a produce mai mulţi ioni de hidrogen. Ca urmare, apare o acidoză intracelulară asociată cu alcaloza extracelulară. În alcaloza metabolică, concentraţia scăzută a ionilor de hidrogen este sesizată de chemo-receptorii de la nivelul sinusului carotidian, ceea ce duce la inhibarea centrului respirator. $PaCO_2$ creşte prin hipoventilaţie, dar această compensare respiratorie este discretă, fiind limitată de stimularea centrului respirator, ca urmare a hipoxiei.

Corecţia finală a alcalozei metabolice necesită creşterea excreţiei renale de HCO_3^-. Alcaloza metabolică se produce rareori în condiţiile ingestiei de bicarbonat, tocmai datorită marii capacităţi a rinichilor de a excreta bicarbonatul.

Aspecte clinice şi de laborator

În alcaloza metabolică, nu există semne şi simptome caracteristice. Tulburarea trebuie suspectată la pacienţii care au prezentat recent vărsături, aspiraţii gastrice sau tratament cu diuretice. Pot fi prezente semnele şi simptomele hipopotasiemiei şi deficitului de volum extracelular, cum ar fi crampele şi slăbiciunea musculară. Alcalemia severă (pH>7,6) poate produce aritmii cardiace.

Uneori se poate produce tetania, dacă calciul seric este scăzut sau la limita inferioră, şi dacă alcaloza se dezvoltă rapid.

Tabel IV. Semnele clinice şi de laborator în alcaloza metabolică

Semne/simptome	Semne de laborator
SNC şi neuro-muscular - Torpoare, confuzie, delir, comă - Crampe musculare, tetanie, crize convulsive Respirator - Hipoventilaţie Cardiovascular - Aritmii supraventriculare sau ventriculare	pH > 7,45 HCO_3^- > 26 mEq/l Pa CO_2 > 40 mm Hg

Calciul se leagă de proteine la un pH alcalin, ceea ce duce la scăderea calciului ionic suficient pentru a produce tetanie sau convulsii.

Scanned with OKEN Scanner

În alcaloza metabolică, pot apare tetanie sau convulsii datorită scăderii calciului ionic.

Diagnosticul paraclinic se bazează pe creşterea pH-ului peste 7,45 şi a HCO_3^- peste 26 mEq/l. $PaCO_2$ este normală sau uşor crescută. Potasiul seric poate fi sub 3,5 mEq/l, iar clorul seric sub 98 mEq/l (alcaloză metabolică hipocloremică hipopotasiemică). Măsurarea clorului urinar ajută la determinarea cauzei şi la stabilirea tratamentului adecvat. Pacienţii cu hipovolemie şi alcaloză metabolică, ca răspuns la deficitul de clor, au clorul urinar < 10 mEq/l. Dacă clorul urinar este > 20 mEq/l, fie cauza deficitului de clor este renală, fie alcaloza nu este asociată cu deficit volemic. Cel mai frecvent, acest ultim tip de alcaloză este determinat de excesul de aldosteron.

2. TULBURĂRILE RESPIRATORII ALE ECHILIBRULUI ACIDO-BAZIC

ACIDOZA RESPIRATORIE

Acidoza respiratorie se caracterizează printr-o creştere primară a $PaCO_2$ (hipercapnie), ceea ce duce la o scădere a pH-ului. Compensarea renală conduce la o creştere variabilă a HCO_3^-. Acidoza respiratorie poate fi acută sau cronică. Hipoxemia (scăderea PaO_2) acompaniază acidoza respiratorie.

Etiopatogeneza acidozei respiratorii

Cauza principală a acidozei respiratorii este hipoventilaţia alveolară. Aceasta poate apare ca o consecinţă a două mecanisme: 1. Tulburări de comandă a respiraţiei şi 2. Tulburări ale aparatului respirator (tabel V).

Acidozele respiratorii prin tulburări de comandă a respiraţiei

O tulburare a controlului ventilaţiei poate fi secundară unei atingeri la nivelul sistemului nervos central (traumatisme, accident vascular cerebral, leziuni posthipoxie, encefalite), sistemului nervos periferic (leziuni medulare înalte, poliradiculonevrite) sau unei depresii a centrilor respiratori (administrare de sedative, psihotrope, morfinice). În sindromul apneei de somn, acidoză respiratorie este produsă prin prăbuşirea inspiratorie a peretelui faringian. Acest sindrom apare în mai multe circumstanţe: obezitate, hipotiroidie, obstrucţie nazală.

Scanned with OKEN Scanner

Tabel V. Cauzele principale ale acidozei respiratorii

I. Tulburări de comandă a respiraţiei
Leziuni ale sistemului nervos central
- Traumatisme
- Accident vascular cerebral
- Hipoxie cerebrală
- Encefalită
Leziuni ale sistemului nervos periferic
- Leziuni medulare înalte
- Poliradiculonevrite
Depresia centrilor respiratori
- Medicamente (sedative, psihotrope, morfinice)
- Apneea de somn
II. Tulburări ale aparatului respirator
Afecţiuni neuromusculare şi ale cutiei toracice
- Miastenia gravis
- Distrofie musculară
- Miorelaxante
- Paralizii musculare (diafragmatică)
Boli respiratorii restrictive
- Fibroze pulmonare
- Edem pulmonar acut
- Pneumonie severă
- Boli pulmonare interstiţiale
Boli respiratorii obstructive
- Astm sever
- BPOC
- Emfizem

Acidozele respiratorii prin tulburări ale aparatului respirator

Trei categorii de patologii sunt responsabile: afecţiuni musculare şi ale cutiei toracice, boli respiratorii restrictive şi boli respiratorii obstructive.

Printre aceste cauze diferite, bronhopneumopatiile cronice obstructive sunt cele mai frecvente. Apariţia sau agravarea unei acidoze respiratorii obligă la căutarea unei cauze subjacente care ar fi putut decompensa bronhopneumopatia cronică obstructivă (suprainfecţie pulmonară, eroare terapeutică, leziuni toraco-pulmonare, pneumotorax).

Mecanismele de compensare în acidoza respiratorie

În hipercapnia cronică, la nivel renal creşte eliminarea de protoni şi este stimulată reabsorbţia şi regenerarea bicarbonatului.

Acidoza respiratorie acută se dezvoltă în câteva minute sau ore şi, din acest motiv, este doar discret compensată. Compensarea renală nu are timp să se realizeze, deoarece mecanismelor care corectează reabsorbţia de bicarbonat le sunt necesare 48-72 ore până să devină pe deplin eficiente. Tamponarea tisulară imediată creşte bicarbonatul plasmatic foarte puţin, cu aproximativ 1 mEq/l pentru fiecare creştere cu 10 mm Hg a $PaCO_2$. Dacă hipercapnia este cronică, la nivel renal creşte eliminarea de protoni şi este

Scanned with OKEN Scanner

stimulată reabsorbția și regenerarea bicarbonatului. După o perioadă de câteva zile, bicarbonatul crește cu aproximativ 3,5 mEq/l pentru fiecare creștere cu 10 mm Hg a $PaCO_2$.

Aspecte clinice și de laborator

În acidozele acute sau cronice, multe semne sunt date de hipoxemie. Creșterea acută a $PaCO_2$ peste 60 mm Hg conduce la somnolență, obnubilare și comă.

Semnele și simptomele retenției de CO_2 nu sunt specifice și în general nu sunt în relației directă cu nivelul CO_2. În plus, deoarece atât acidoza respiratorie cronică, cât și cea acută sunt acompaniate de hipoxemie, multe semne clinice sunt date de hipoxemie. În general, cu cât mai rapidă și mai intensă este retenția de CO_2, cu atât mai severă este și simptomatologia. O creștere acută a $PaCO_2$ la 60 mmHg (sau mai mult) conduce la somnolență, confuzie mintală, obnubilare și chiar comă. Deoarece valorile mari ale CO_2 determină tulburări metabolice ale celulei nervoase, pot fi observate flapping tremor (sau asterixis, tremurături ale extremităților care se aseamănă cu bătaia aripilor) și crize mioclonice. De asemenea, retenția de CO_2 produce vasodilatație cerebrală și, în consecință, duce la creșterea presiunii intracraniene. Hipertensiunea intracraniană se manifestă prin edem al papilei optice, cefalee, vărsături.

Bineînțeles, în obstrucțiile acute ale căilor respiratorii, semnele insuficienței respiratorii date de hipoxemie pot domina tabloul clinic. În acidoza respiratorie acută, analizele de laborator relevă valori scăzute ale PaO_2, pH-ul sub 7,35, $PaCO_2$ peste 45 mmHg, cu o discretă compensare renală prin creșterea HCO_3^- (mai puțin de 30 mEq/l).

Tabel VI. Semnele clinice și de laborator în acidoza respiratorie

Semne/simptome	Semne de laborator
SNC și neuro-muscular - Somnolență, confuzie, obnubilare, comă - Hipertensiune intracraniană (edem papilar, cefalee, vărsături) - Asterixis, crize mioclonice *Respirator* - Hipoventilație	În acidoza respiratorie cronică - pH < 7,35 - HCO_3^- > 30 mEq/l - Pa CO_2 > 45 mm Hg - Hb >16 g/dl

Acidoza respiratorie cronică este mult mai bine tolerată decât cea acută. Totuși, dacă presiunea CO_2 depășește 60 mmHg, apar semne ale retenției de CO_2. Examnele de laborator relevă $PaCO_2$ peste 45 mmHg și HCO_3^- peste 30 mEq/l, ceea ce sugerează compensarea renală; pH-ul seric poate fi normal sau ușor scăzut în acidoza respiratorie compensată. Nivelele de hemoglobină pot atinge 16-22 g/dl (prin stimularea eritropoiezei de către PaO_2 scăzută).

Scanned with OKEN Scanner

ALCALOZA RESPIRATORIE

Alcaloza respiratorie se caracterizează printr-o scădere primară a $PaCO_2$ (hipocapnie), ceea ce duce la creşterea pH-ului.

Etiopatogeneza alcalozei respiratorii

Alcaloza respiratorie este mult mai puţin frecventă decât acidoza respiratorie, dar poate apare atunci când centrul respirator este stimulat sau nu se mai află sub sistemul de control prin feed-back (tabel VII). De obicei, aceste situaţii sunt acute şi nu există compensare renală.

Cea mai frecventă cauză de alcaloză metabolică este hiperventilaţia funcţională produsă de anxietate sau stres emoţional.

Principalele cauze de alcaloză respiratorie sunt: anomalii ale centrului respirator, stimularea excesivă a chemoreceptorilor periferici sau hiperstimularea locală a aferenţelor nervoase ale plămânilor de către o patologie pulmonară. Cea mai frecventă cauză este hiperventilaţia funcţională produsă de anxietate sau stres emoţional.

Alte situaţii care produc stimularea centrilor respiratorii includ afecţiunile hipermetabolice, cum ar fi febra şi tirotoxicoza, precum şi leziunile SNC, cum ar fi traumatismele, accidentele vasculare cerebrale, meningitele, tumorile. Salicilaţii sunt cele mai importante medicamente care pot provoca stimularea centrilor respiratori. O stimulare a chemoreceptorilor periferici se produce în condiţii de hipoxie (PaO_2 < 60 mmHg). Situaţii asociate cu hipoxia sunt stările de şoc, anemiile severe sau bolile pulmonare severe.

Tabel VII. Cauzele principale ale alcalozei respiratorii

I. Stimularea centrului respirator
Anxietate, emoţii, durere Leziuni ale sistemului nervos central Traumatisme, accident vascular cerebral, meningite, tumori Stări hipermetabolice Febră ,tirotoxicoză Medicamente sau toxice Salicilaţi, xantine, aminofiline
II. Stimularea chemoreceptorilor periferici
Hipoxemie<60 mm Hg Şoc (hipovolemic, septic, cardiogen) Anemie severă Altitudine Patologie pulmonară (diminuarea raportului ventilaţie/perfuzie sau difuziunii gazelor, scăderea amplitudinii mişcărilor respiratorii, şunt pulmonar)
III. Stimularea aferenţelor pulmonare
Embolie pulmonară, pneumopatii, astm, fibroză pulmonară
IV. Ventilaţia mecanică
parametrii ventilatori reglaţi inadecvat

Scanned with OKEN Scanner

Hiperventilaţia cronică este frecvent produsă de scăderea presiunii O_2 atmosferic, la altitudini mari. Alcaloza respiratorie poate fi datorată ventilaţiei mecanice , atunci când parametrii respiratori sunt inadecvat adaptaţi. Stimularea aferenţelor pulmonare se poate produce în embolii pulmonare, pneumopatii, astm, fibroză pulmonară şi edem pulmonar. În sfârşit, deşi exerciţiul fizic determină o hiperpnee adaptativă, doar ocazional, poate duce la o alcaloză respiratorie tranzitorie.

Mecanismele de compensare în alcaloza respiratorie

În alacaloza respiratorie, mecanismele de compensare sunt eliberarea $[H^+]$ de la nivel celular şi scăderea reabsorbţiei de HCO_3^-.

Scăderea acută a concentraţiei de CO_2 eliberează ionii de hidrogen de la nivelul sistemelor tampon tisulare, ceea ce minimizează alcalemia prin reducerea HCO_3^- plasmatic. De asemenea, alcaloza acută creşte glicoliza şi astfel creşte producţia de acid lactic şi piruvic, care scad nivelul HCO_3^- plasmatic şi cresc concentraţia plasmatică a anionilor corespunzători. În hipocapnia cronică, HCO_3^- plasmatic este scăzut în continuare prin scăderea reabsorbţiei şi regenerării de HCO_3^-, care sunt inhibate de scăderea $PaCO_2$. Astfel, în hipocapnia acută, HCO_3^- plasmatic scade numai cu 2 mEq/l pentru fiecare scădere cu 10 mmHg a $PaCO_2$, pe când în hipocapnia cronică, scăderea HCO_3^- este mai importantă, de 4-5 mEq/l pentru fiecare reducere de 10 mm Hg a $PaCO_2$.

Aspecte clinice şi de laborator

În funcţie de severitatea şi rapiditatea de instalare, alcaloza respiratorie poate fi clinic manifestă sau nu. În alcaloza respiratorie acută, tabloul clinic este carcteristic: parestezii, furnicături, iar dacă alcaloza este suficient de severă, tetanie.

Tabel VIII. Semnele clinice şi de laborator în alcaloza respiratorie

Semne/simptome	Semne de laborator
SNC şi neuromuscular Obnubilare, comă Parestezii, furnicături, tetanie Respirator Hiperventilaţie	În alcaloza respiratorie cronică pH > 7,45 HCO_3^- < 20 mEq/l Pa CO_2 < 25 - 30 mm Hg

Alcaloza creşte prin efect direct excitabilitatea neuromusculară; prin acest mecanism, la care se adaugă hipocalcemia, se explică tetania.

Alcaloza creşte prin efect direct excitabilitatea neuromusculară; prin acest mecanism, la care se adaugă hipocalcemia, produsă prin legarea calciului de proteine la pH alcalin, se explică tetania. Alcaloza respiratorie severă poate provoca confuzie sau obnubilare, probabil, datorită vasospasmului cerebral produs de hipocapnie.

Examenele de laborator în alcaloza respiratorie acută arată pH-ul peste 7,45 şi $PaCO_2$ sub 35 mm Hg. HCO_3^- scade prin mecanismul

Scanned with OKEN Scanner

de adaptare renală la alcaloză, dar această adaptare nu poate fi completă şi HCO_3^- rămâne peste 15 mEq/l. Alte tulburări de laborator care pot fi observate sunt hipercloremia şi hipopotasiemia.

TESTE

Întrebări tip complement simplu

1. Următoarele situaţii pot conduce la acidoză metabolică cu o EXCEPŢIE:

A. Diabet insipid
B. Insuficienţă circulatorie periferică
C. Insuficienţă renală cronică
D. Acidoză tubulară renală
E. Diaree severă

2. Următoarele cauze sunt implicate în producerea alcalozei metabolice cu o EXCEPŢIE:

A. Vărsături masive recente
B. Aspiraţie gastrică recentă
C. Hipopotasiemia
D. Diuretice (în curs)
E. Hipoaldosteronism

3. Următoarele situaţii pot fi asociate cu acidoza respiratorie cu o EXCEPŢIE:

A. Accident vascular cerebral
B. Febră
C. Poliradiculonevrită
D. Miastenia gravis
E. BPOC

4. Următoarele situaţii pot conduce la alcaloză respiratorie cu o EXCEPŢIE:

A. Anxietate
B. Durere
C. Hipotiroidie
D. Administrare de salicilaţi
E. Altitudine

5. Următoarele reprezintă mecanisme de compensare în acidoza metabolică cu o EXCEPŢIE:

A. Scăderea bicarbonatului plasmatic
B. Tamponarea H^+ în celulă de către fosfaţi şi proteine
C. Hipoventilaţie
D. Creşterea secreţiei renale de H^+
E. Creşterea reabsorbţiei şi regenerării renale de bicarbonat

Scanned with OKEN Scanner

6. Următoarele reprezintă mecanisme de compensare în alcaloza metabolică cu o EXCEPȚIE:
   A. Ieșirea H^+ din celulă
   B. Creșterea producerii de acid lactic intracelular
   C. Inhibarea centrului respirator
   D. Creșterea secreției renale de H^+
   E. Creșterea eliminării renale de bicarbonat

Întrebări tip complement grupat
A. La următoarele întrebări răspundeți după modelul de mai jos:
B. Dacă afirmațiile 1, 2 și 3 sunt corecte
C. Dacă afirmațiile 1 și 3 sunt corecte
D. Dacă afirmațiile 2 și 4 sunt corecte
E. Dacă numai afirmația 4 este corectă
F. Dacă toate afirmațiile sunt corecte sau nici o afirmație nu este corectă

7. Care din următoarele reprezintă mecanisme de compensare în acidoza respiratorie:
   1. Creșterea eliminării renale de protoni
   2. Scăderea bicarbonatului plasmatic
   3. Crește reabsorbția și regenerarea renală de bicarbonat
   4. Hipoventilație
   5. Ieșirea H^+ din celule

8. Care din următoarele reprezintă mecanisme de compensare în alcaloza respiratorie:
   1. Ieșirea H^+ din celule
   2. Creșterea producerii de acid lactic intracelular
   3. Hipoventilația
   4. Scăderea reabsorbției și regenerării de HCO_3^-
   5. Scăderea eliminării renale de protoni

9. Care din următoarele modificări biochimice apar în cazul acidozei metabolice:
   1. $pH < 7,35$
   2. $HCO_3^- > 22$ mEq/l
   3. Pa $CO_2 < 40$ mmHg
   4. Hipopotasiemie
   5. Creșterea pH-ului urinar

Scanned with OKEN Scanner

10. Care din următoarele modificări caracterizează alcaloza metabolică:

1. pH > 7,45
2. HCO_3^- > 26 mEq/l
3. Pa CO_2 > 40 mm Hg
4. Hipopotasiemie
5. Scăderea calciului ionic

11. Care din următoarele modificări caracterizează acidoza respiratorie:

1. pH < 7,35
2. HCO_3^- > 30 mEq/l
3. Pa CO_2 > 45 mm Hg
4. Hb >16 g/dl
5. Hipoxemie

12. Care din următoarele modificări caracterizează alcaloza respiratorie:

1. pH > 7,45
2. HCO_3^- < 20 mEq/l
3. Pa CO_2 < 25 - 30 mm Hg
4. Hiperpotasiemie
5. Hipercalcemie

Întrebări tip asociere simplă

Asociaţi următoarele tulburări acido-bazice cu cele mai potrivite modificări biochimice:

13. Acidoză metabolică	A. pH > 7,45; HCO_3^- < 20 mEq/l
14. Acidoză respiratorie	B. pH < 7,35; HCO_3^- < 22 mEq/l
15. Alcaloză metabolică	C. pH > 7,45; HCO_3^- > 26 mEq/l
16. Alcaloză respiratorie	D. HCO_3^- < 22 mEq/l, Pa CO_2 > 45 mm Hg
17. Tulburare acido-bazică mixtă	E. pH < 7,35; HCO_3^- > 30 mEq/l

Asociaţi următoarele tulburări acido-bazice cu cea mai potrivită cauză:

18. Acidoză metabolică	A. Altitudine
19. Acidoză respiratorie	B. Edem pulmonar acut
20. Alcaloză metabolică	C. Insuficienţă renală cronică
21. Alcaloză respiratorie	D. Diabet zaharat şi BPOC
22. Tulburare acido-bazică mixtă	E. Vărsături masive recente

Scanned with OKEN Scanner

Întrebări tip cauză-efect

La întrebările cu DEOARECE răspundeţi după următorul model:

A. Dacă ambele afirmaţii sunt adevărate şi între ele există o relaţie cauză-efect

B. Dacă ambele afirmaţii sunt adevărate, dar între ele nu există relaţie cauză-efect

C. Dacă prima afirmaţie este adevărată, iar a doua este falsă

D. Dacă prima afirmaţie este falsă, iar a doua este adevărată

E. Dacă ambele afirmaţii sunt false

23. În diabetul zaharat insulinodependent poate apare acidoza metabolică DEOARECE lipsa insulinei conduce la hiperglicemie.

24. În acaloza metabolică, $PaCO_2$ creşte DEOARECE creşterea $PaCO_2$ tinde să scadă pH-ul.

25. Hipovolemia se poate asocia cu acidoza metabolică DEOARECE hipovolemia determină creşterea reabsorbţiei de sodiu.

26. Respiraţia Kussmaul apare în acidoza respiratorie DEOARECE scăderea pH-ului stimulează centrul respirator.

27. Diareea severă conduce la alcaloză metabolică DEOARECE secreţiile intestinale sunt bogate în bicarbonat.

28. Hipertensiunea intracraniană poate apare în acidoza respiratorie DEOARECE creşterea $PaCO_2$ determină vasodilataţie cerebrală.

Scanned with OKEN Scanner

Capitolul 15.

FIZIOPATOLOGIA METABOLISMULUI CALCIULUI, FOSFATULUI ŞI MAGNEZIULUI

I. NOŢIUNI DE FIZIOLOGIE

1. Homeostazia calciului şi fosfatului

Un adult normal necesită un aport de calciu de 12-15 mg/kg/zi şi de 15-20 mg/kg/zi de fosfor. În timpul perioadelor de creştere rapidă (copilărie, dezvoltarea scheletului fetal în sarcină) necesităţile pot fi duble sau triple. La persoanele în vârstă necesrul de calciu tinde să crească, deoarece scade capacitatea de absorbţie intestinală. Dacă se reduce aportul alimentar de calciu, nivelele plasmatice scad uşor. Odată cu scăderea importantă a aportului de calciu, este stimulată secreţia de PTH. La rândul lui, PTH stimulează sinteza de $1,25(OH)_2D_3$, care favorizează absorbţia intestinală de calciu. De asemenea, PTH reduce excreţia de calciu, dar acest efect este cantitativ mai puţin important datorită faptului că fracţia filtrată reprezintă un procentaj mic. Asemenea modificări permit menţinerea în limite normale a nivelelor calciului plasmatic.

Un adult normal necesită un aport de calciu de 12-15 mg/kg/zi şi de 15-20 mg/kg/zi de fosfor.

Calciul plasmatic

Formele circulante de calciu, precum şi valorile lor normale sunt prezentate în tabelul I.

Tabel I. Formele plasmatice ale calciului, fosfatului şi magneziului

Forma	Calciu (mmol/l)	Fosfat (mmol/l)	Magneziu (mmol/l)
Legată de proteine	1,15 (4 5%)	0,15 (13%)	0,27 (30%)
Liberă	1,07 (45%)	0,60 (52%)	0,58 (63%)
Complexată	0,25 (10%)	0,40 (35%)	0,07 (7%)
Total	2,2 – 2,5	0,8 – 1,4	0,7 – 1,1

Calciul este distribuit sub forma a 3 fracţii: ionizat, legat de proteine şi complexat. Fracţia ionizată (Ca^{2+}), care este unica formă biologic activă, reprezintă 45-50% din totalul calciului plasmatic. Fracţia legată de proteine (45%) este inactivă biologic, totuşi calciul legat de albumine (80%) sau de globuline (20%) reprezintă o sursă importantă şi rapidă de calciu ionic.

Fracţia ionizată (Ca^{2+}), care este unica formă biologic activă, reprezintă 45-50% din totalul calciului plasmatic.

Scanned with OKEN Scanner

O mică fracţie (10%) din calciu formează complexe cu anioni organici (ex. citrai) sau anorganici (ex. fosfaţi sau sulfaţi). Calciul complexat reprezintă un rezervor de calciu ionic cu valoare redusă, dar o complexare excesivă a calciului cu fosfatul poate contribui la scăderea calciului ionic, aşa cum se observă în situaţiile de hiperfosfatemie, cum ar fi insuficienţa renală cronică.

Fosforul plasmatic

Fosforul liber este constituit din HPO_4^{2-}, $NaHPO_4^-$ şi H_2PO4^-.

Numai 15% din fosforul plasmatic este legat de proteine. Restul este liber şi este constituit din HPO_4^{2-}, $NaHPO_4^-$ şi H_2PO4^-. Prin comparaţie cu valorile calciului, concentraţiile fosforului au o arie mai largă a valorilor normale (0,8 –1,4 mmol/l). Variaţiile fosforului alimentar se reflectă rapid în modificarea fosforului plasmatic sau urinar. Concentraţiile serice ale fosforului la copii sunt aproape duble faţă de adulţi, iar la femei cresc uşor cu vârsta. Aceste modificări par a fi legate de turnover-ul os crescut la ambele categorii.

Interrelaţia dintre concentraţiile plasmatice de calciu şi fosfat

Concentraţiile plasmatice ale calciului şi fosforului determină formarea sau disoluţia fosfaţilor de calciu amorfi [$Ca_3(PO_4)_2$] sau a hidroxiapatitei [$Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$] din oase.

Produsul calciu-fosfat

Produsul dintre calciul ionic şi fosfat este de aproximativ 1,2 mmol/l;.

Există o interrelaţie între concentraţiile plasmatice de calciu şi fosfat. Această relaţie poate fi exprimată prin aceea că produsul dintre calciul ionic şi fosfat este de aproximativ 1,2 mmol/l; produsul dintre calciul total şi fosfat este de aproximativ 2,8 mmol/l. Totuşi, produsul ionic dintre concentraţiile normale de calciu şi de fosfat (produsul calciu-fosfat) este mult mai mare decât necesarul pentru formarea celor 2 componente necesare mineralizarii osoase. Astfel, comparativ cu osul, plasma este suprasaturată cu calciu şi fosfat, ceea ce se consideră a facilita mineralizarea osoasă. Efectul favorabil al vitaminei D în mineralizarea osoasă este probabil indirect şi rezidă în abilitatea de a menţine produsul calciu-fosfat în limite normale, prin creşterea absorbţiei de calciu şi fosfat din intestin şi prin creşterea resorbţiei osoase de calciu şi fosfat.

Scăderea produsului calciu-fosfat sub 0,7 mmol/l reflectă un defect de mineralizare osoasă, iar un produs peste 2,2 mmol/l este asociat cu tendinţa la calcificări în ţesuturile moi.

2. Homeostazia magneziului

Magneziul este cel mai important cation divalent intracelular. Concentraţiile plasmatice sunt menţinute în limite strânse (0,7-

Scanned with OKEN Scanner

1,1 mmol/l). În timp ce o dietă săracă în calciu nu va conduce la o scădere apreciabilă a calciului seric, maneziului poate suferi o scădere importantă la persoanele a căror dietă este săracă în magneziu. Astfel, în ciuda unor apreciabile rezerve de magneziu în interiorul celulelor și oaselor, acestea nu sunt imediat disponibile, iar concentațiile serice de magneziu sunt dependente de aportul alimentar și de absorbția intestinală de magneziu.

Magneziul este cel mai important cation divalent intracelular.

Creșterea reabsorbției renale de magneziului este singurul răspuns imediat la deficitul alimentar în magenziu. Acest răspuns se realizează prin efectul PTH asupra tubilor renali. La fel ca și hipocalcemia, hipomagneziemia ușoară sau moderată stimulează screția de PTH. Totuși, hipomagnezemia severă inhibă atât secreția de PTH, cât și acțiunea acestuia, producând hipocalcemie și hiperfosfatemie.

Tabel II. Distribuția calciului, fosfatului și magneziului în organismul unui adult de 70 kg

Compartimentul	Calciu (g)	Fosfat (g)	Magneziu (g)
Oase și dinți	1300 (99%)	600 (86%)	14 (54%)
Lichid extracelular	1 (0,1%)	0,2 (0,03%)	0,3 (1%)
Celule	7 (1,0%)	100 (14%)	12 (45%)

3. Reglarea homeostaziei calciului, fosfatului și magneziului

Homeostazia calciului, fosfaților și magneziului în organism depinde de interrelația dintre parathormon (PTH), calcitonină (CT) și 1,25 –dihidroxicolecalciferol sau 1,25 $(OH)_2D_3$.

Un sistem endocrin complex menține homeostazia calciului, fosfaților și magneziului în organism. Acest sistem include interrelația dintre parathormon (PTH), calcitonină (CT)și 1,25 – dihidroxicolecalciferol sau 1,25 $(OH)_2D_3$. Alți hormoni, cum ar fi insulina, cortizolul, hormonul de creștere (GH), tiroxina, adrenalinaestrogenii, testosteronul, somatomedinele, precum și fosfatul anorganic, joacă, de asemenea, un rol în reglarea răspunsului organelor la PTH, CT și 1,25$(OH)_2D_3$.

PTH, CT și 1,25$(OH)_2D_3$ reglează intrarea și ieșirea mineralelor în compartimentul extracelular, prin acțiunea lor la nivelul intestinului, rinichiului și osului. Celulele țintă din aceste organe funcționează ca bariere celulare între lichidele extracelulare și lumenul intestinal, lumenul tubular renal și compartimentul extracelular osos. Aceste celule țintă sunt puternic specializate pentru transportul solviților împotriva unui gradient de concentrație și sunt descrise ca fiind polarizate.

A. Rolul parathormonului (PTH)

În condiții normale PTH previne scăderea calciului seric sub concentrațiile fiziologice prin stimularea trecerii calciului din lumenul intestinal, din tubul renal, precum și din

Scanned with OKEN Scanner

compartimentul osos în sânge. Pe când acţiunea PTH la nivelul osului şi rinichiului este directă, la nivelul intestinului acţiunea PTH este indirectă, fiind mediată de $1,25(OH)_2D_3$.

Efectul PTH asupra rinichilor

PTH are următoarele acţiuni la nivel renal: 1. Creşte reabsorbţia tubulară renală de calciu şi magneziu; 2. Creşte excreţia de fosfat şi bicarbonat prin inhibarea reabsorbţiei lor proximale. Aceste ultime efecte au influenţe indirecte asupra homeostaziei calciului extracelular. Bicarbonaturia determină tendinţa la acidoză, care scade capacitatea albuminelor circulante de a lega calciul şi, astfel, creşte calciul ionic prin mecanisme fizico-chimice. Fosfaturia indusă de PTH evită apariţia unei hiperfosfatemii, ca urmare a mobilizării crescute a fosfatului ce acompaniază mobilizarea calciului indusă de PTH. Creşterea fosfatului seric ar determina formarea de complexe cu calciu şi, astfel, ar contracara efectul PTH de creştere a calciului seric.PTH, atât direct cât şi indirect prin hipofosfatemie, stimulează 1α-hidroxilaza renală să transforme $25OHD_3$ în metabolitul activ $1,25(OH)_2D_3$. Acest ultim metabolit acţionează direct asupra mucoasei intestinale, crescând absorbţia calciului, şi asupra osului, crescând resorbţia osoasă.

PTH are următoarele acţiuni la nivel renal: 1. Creşte reabsorbţia tubulară renală de calciu şi magneziu; 2. Creşte excreţia de fosfat şi bicarbonat.

Efectul PTH asupra osului

PTH creşte eliberarea netă a calciului şi fosfatului din os în lichidul extracelular. Acesta este un rezultat direct al acţiunii hormonului asupra activităţii celulelor osoase. Aceste acţiuni par să depindă de efectul permisiv al $1,25(OH)_2D_3$, dar mecanismul celular precis al acestei interrelaţii hormonale nu este clar înţeles.

PTH creşte eliberarea netă a calciului şi fosfatului din os în lichidul extracelular.

Mecanismul de acţiune a PTH

PTH se leagă de receptori membranari specifici de la nivelul celulelor ţintă. Ocuparea receptorilor determină interacţiunea cu o proteină membranară care reglează guanilnucleotidele şi care la rândul ei activează adenilatciclaza membranară să transforme ATP-ul în AMPc. AMPc, prin capacitatea de a activa o cascadă de fosforilări intracelulare, este considerat a fi un mesager secund în medierea expresiei finale a hormonului.

În procesul de stimulare a adenilatciclazei la nivelul celulelor tubulare renale, PTH creşte excreţia urinară de AMPc. Astfel, dozarea AMPc urinar poate fi utilizată ca o măsură indirectă a secreţiei sau acţiunii PTH.

Scanned with OKEN Scanner

B. Calcitonina (CT)

CT este rapid eliberată de către celulele C de la nivelul glandei tiroide, ca răspuns la variații minime ale calciului ionic. CT acționează la nivelul rinichiului și osului pentru a reface calciului ionic puțin deasupra nivelului fiziologic, ceea ce duce la inhibarea secreției acestui hormon.

Efectele CT

Un exces sau un deficit de PTH sau vitamină D produc tulburări clinice severe. Din contra, un exces sau un deficit de CT (care pot apare în condițiile cancerului medular tiroidian și, respectiv, posttiroidectomie) produc puține, sau nu produc deloc, anomalii ale metabolismului mineral.

Calcitonina are ca efect scăderea resorbției osoase, inhibarea activității celulelor ce produc resorbția osoasă (osteoclaste), creșterea eliminarea urinară de calciu și fosfat.

Atunci când rata turnover-ului osos este crescută, administrarea de CT produce rapid hipocalcemie și hipofosfatemie. Aceste efecte se datorează scăderii resorbției osoase, prin inhibarea activității celulelor ce produc resorbția osoasă (osteoclaste). CT crește, de asemenea, eliminarea urinară de calciu și fosfat. Nu există dovezi pentru intervenția directă a CT în absorbția intestinală a calciului. Totuși, a fost demonstrat că CT inhibă producerea renală de $1,25(OH)_2D_3$. Prin aceste efecte, CT poate fi considerată ca un antagonist fiziologic al PTH.

C. Vitamina D

Vitamina D_3 (colecalciferolul) este sintetizată primar în piele prin expunerea la raze ultraviolete a 7-dehidrocolesterolului. Vitamina D_2 (ergocalciferol) este produsă prin acțiunea razelor ultraviolete asupra ergosterolului din plante.

Activarea vitaminei D

<u>25-Hidroxilarea</u>

Prima etapă în activare este reprezentată de 25-hidroxilarea de către enzimele microzomale, un proces care are loc în principal în ficat. Acest proces nu este foarte strict reglat și $25OHD_3$ este cea mai abundentă formă circulantă a hormonului și este transportată în ser legată de o globulină specifică (Vitamin D-binding globulin).

Activarea vitaminei D se realizează mai întâi în ficat și, apoi, în rinichi.

<u>1α-Hidroxilarea</u>

Următoarea etapă în bioactivarea vitaminei D, 1α-hidroxilarea metabolitului $25OHD_3$, se produce în mitocondriile celulelor tubulare renale. Această hidroxilare este strict reglată și reprezintă etapa cu producere limitată în cadrul sintezei metabolitului activ $1,25(OH)_2D_3$. Producția de $1,25(OH)_2D_3$ este controlată în concordanță cu necesitățile minerale ale organismului. Activarea 1α-hidroxilazei este în principal

Scanned with OKEN Scanner

stimulată de hipofosfatemie și hipocalcemie. Stimulul creat de scăderea calciului seric este, probabil, mediat de către PTH, care stimulează 1α-hidroxilaza fie direct, fie prin hipofosfatemie. De asemenea, $1,25(OH)_2D_3$ poate regla propria sinteză, fie direct, fie prin inhibarea glandelor paratiroide.

Rolul vitaminei D

Principalul rol al vitaminei D este creșterea nivelelor serice de calciu și fosfat, astfel realizând condiții favorabile pentru mineralizarea osoasă. $1,25(OH)_2D_3$ are rolul de a facilita absorbția intestinală de calciu și fosfat. Activarea receptorilor intracelulari specifici intestinali de către $1,25(OH)_2D_3$ determină sinteza celulară a cel puțin unei proteine, de tip calcium-binding protein, care se bănuiește a facilita transportul transcelular. Pe lângă această acțiune, vitamina D mai are și alte efecte celulare independente de sinteza de noi proteine.

Vitamina D crește absorbția intestinală de calciu și fosfat.

Receptori pentru $1,25(OH)_2D_3$ au fost puși în evidență și în os, glande paratiroide, hipofiză. De asemenea, au fost identificați receptori pentru $1,25(OH)_2D_3$ și la nivelul țesutului hematopoietic, ceea ce sugerează și alte roluri ale vitaminei D, decât cel cunoscut de mineralizarea oaselor. Unele limfoame și boli granulomatoase, cum ar fi sarcoidoza, pot prezenta o sinteză ectopică de $1,25(OH)_2D_3$, ceea ce explică hipercalcemia observată în aceste afecțiuni.

Acțiunea integrată a PTH, CT și $1,25(OH)_2D_3$

PTH și CT reglează intrarea calciului la nivelul celulelor polarizate din os și lumenul tubular renal. $1,25(OH)_2D_3$ acționează în principal pentru menținerea sistemului de transport celular intestinal, ceea ce permite expulzia activă a calciului, în ciuda gradientului de concentrație, din interiorul celulei (concentrația calciului ionizat = 10^{-7}-10^{-6}) spre exteriorul celulei, în lichidul extracelular (concentrația calciului ionic = 10^{-3}).

Scăderea calciului plasmatic va duce la creșterea secreției de PTH și scăderea secreției de CT. Creșterea sintezei de $1,25(OH)_2D_3$ se realizează prin intermediul PTH.

Producția renală de $1,25(OH)_2D_3$ depinde de concentrația sanguină în PTH, iar capacitatea PTH de a crește calciul plasmatic depinde de sistemul de transport al calciului menținut de $1,25(OH)_2D_3$.

Menținerea homeostaziei calciului implică interrelația dintre PTH, CT și $1,25(OH)_2D_3$. Scăderea calciului plasmatic va duce la creșterea secreției de PTH și scăderea secreției de CT. Aceste modificări în secreția hormonală vor conduce la creșterea resorbției osoase, scăderea excreției renale de calciu și creșterea absorbției intestinale de calciu, prin stimularea sintezei de $1,25(OH)_2D_3$ via PTH. Drept consecință, calciul plasmatic va crește și, atunci când depășește ușor limitele fiziologice, se

Scanned with OKEN Scanner

produce inhibarea secreţiei de PTH şi stimularea secreţiei de CT. Astfel, scade resorbţia osoasă, creşte excreţia renală de calciu şi scade absorbţia intestinală de calciu, ceea ce determină o scădere a calciului plasmatic sub nivelul fiziologic. Secvenţa de evenimente se repetă şi astfel, nivele plasmatice ale calciului sunt menţinute în limite fiziologice.

Alţi hormoni calcitropi

Alţi hormoni care intervin în metabolismului Ca,P, Mg sunt hormonii sexuali, glucocorticoizii, hormonii tiroidieni şi factorii de activare a osteoclastelor.

Hormonii sexuali

Deficitul de estrogeni la femei şi de androgeni la bărbaţi este asociat cu creşterea incidenţei osteoporozei. Acţiunea PTH asupra osului pare a fi accentuată în cazul deficitului de estrogeni.

Glucocorticoizii

Excesul de glucocorticoizi este asociat cu o pierdere accelerată de masă osoasă, mai ales de la nivelul osului trabecular (ex. vertebre). La nivelul osului, glucocorticoizii scad formarea osului şi cresc resorbţia osoasă. Scăderea formării osoase este atribuită efectului direct de inhibare a diferenţierii osteoblastelor. Creşterea resorbţiei osoase ar putea fi multifactorială: 1. Glucocorticoizii cresc PTH-ul circulant; 2. Glucocorticoizii cresc răspunsul ţesuturilor la acţiunea PTH; 3. Glucocorticoizii suprimă activitatea fosfodiesterazei scheletice, crescând, astfel, AMPc.

Glucocorticoizii inhibă acţiunea vitaminei D, prin modularea numărului de receptori pentru $1,25(OH)_2D_3$.

Hormonii tiroidieni

Tirotoxicoza se asociază cu hipercalciurie, scăderea masei osoase şi uşoară hipercalcemie. Hormonii tiroidieni au un efect direct de stimulare a resorbţiei osoase. Glandele paratiroide sunt inhibate, iar asocierea nivelelor normale sau crescute de calciu cu nivelele scăzute de PTH contribuie la apariţia hipercalciuriei în hipertiroidism.

Factorii de activare a osteoclastelor

Factorii care activează osteoclastele (osteoclast-activating factors – OAFs) şi stimulează resorbţia osoasă au fost identificaţi in vitro în mediile de culturilă conţinând leucocite activate sau celule de la pacienţii cu mielom sau limfom. OAFs sunt o serie de proteine mici, structural diferite de PTH (de exemplu, interleukina 1, TNFβ sau limfotoxina). Aceşti mediatori, precum şi prostaglandinele, pot fi implicaţi în resorbţia osoasă asociată metastazelor sau afecţiunilor imflamatorii ale scheletului.

Activitatea de resorbţie osoasă a OAFs, spre deosebire de cea a PTH, este blocată de glucocorticoizi.

Scanned with OKEN Scanner

4. Rolul calciului, magneziului şi fosfatului în celulă

Fiecare din aceşti trei ioni este important pentru metabolismul celular, dar puţin se cunoaşte despre reglarea concentraţiei lor intracelulare.

Concentraţiile magneziului şi fosfatului în citoplasmă sunt aproximativ egale cu cele din plasmă. O mare parte din magneziul din celulă formează complexe cu fosfatul, citratul şi alţi anioni, cum ar fi adenozinfosfatul. Mai ales, enzimele care utilizează ATP-ul interacţionează cu acest cation, formând $MgATP^{2-}$. Fosfatul este legat covalent cu multe proteine, lipide şi acizi nucleici. Multe enzime suferă transformări dramatice ale activităţii atunci când sunt modificate prin fosforilare sau defosforilare.

Calciul intracelular transportă informaţii prin interacţiunea cu proteine, cum ar fi, calcium-binding proteins, proteinkinaza C şi canalele ionice.

Calciul ionizat este prezent în citoplasma multor celule. Concentraţiile bazale sunt de circa $10^{-6} - 10^{-7}$ mol/l, dar cresc semnificativ după depolarizarea membranei sau după mobilizarea calciului sechestrat în depozitele intracelulare. Concentraţiile calciului ionizat în citoplasmă sunt sub un control complex, iar variaţiile calciului, la rândul lor, modulează multe funcţii celulare, ceea ce face din calciu un important mesager celular. Calciul intracelular transportă informaţii prin interacţiunea cu proteine, cum ar fi, calcium-binding proteins, proteinkinaza C şi canalele ionice. Multe enzime citoplasmatice sunt sensibile la modificările concentraţiilor calciului ionic, printre acestea fiind adenilatciclaza, guanilatciclaza, APMc-fosfodiesteraza, actomiozin ATP-aza şi proteinkinaza C. Modificările calciului ionic pot regla, de asemenea, proteine contractile, iar acestea afectează procese cum ar fi contracţia muşchilor striaţi, exocitoza granulelor secretorii, funcţia mitotică şi mişcările cililor. Contracţia musculară este realizată prin glisarea filamentelor de actină şi miozină, energizate de hidroliza ATP. Această activitate de actomiozin ATP-ază este inhibată, în cazul absenţei calciului, de un amestec de mai multe enzime citozolice (tropomiozina, troponina C, troponina I şi troponina T). Creşterea concentraţiilor calciului ionizat intracelular la mai mult de 10^{-7} mol/l duce la abolirea acestei inhibiţii.

Calciul intracelular activează enzime, intervine în contracţia muşchilor striaţi, exocitoza granulelor secretorii, funcţia mitotică şi mişcările cililor.

II. PATOGENIA TULBURĂRILOR METABOLISMULUI CALCIULUI, FOSFATULUI ŞI MAGNEZIULUI

A. TULBURĂRILE METABOLISMULUI CALCIULUI

Hipercalcemia

Se defineşte ca o creştere a calciului seric peste 2,5 mmol/l.

Scanned with OKEN Scanner

Etiopatogenie

Cele mai frecvente cauze de hipercalcemie sunt prezente în tabelul III. Multe situaţii pot determina hipercalcemia, dar excesul de PTH este cauza cea mai frecventă. Producţia excesivă de PTH poate apare în hiperparatiroidismul primar sau prin secreţia de peptide PTH-like de către tumorile non-paratiroidiene. Hiperparatiroidismul primar este cauzat de obicei de o tumoră benignă a glandelor paratiroide. Majoritatea pacienţilor cu neoplazii endocrine multiple (MEN I) prezintă hiperparatiroidism ca urmare a hiperplaziei partiroidiene.

Cea mai frecventă situaţie de hipercalcemie se datoreşte creşterii resorbţiei osoase, prin hiperparatiroidism primar sau prin secreţia de subatanţe PTH-like de către celulele tumorale.

Tabel III. Cauzele principale de hipercalcemie

I. Creşterea resorbţiei osoase
Hiperparatiroidism Neoplazii Imobilizare Tirotoxicoză Acidoză cronică
II. Creşterea absorbţiei intestinale
Hipervitaminoză D Boli granulomatose (sarcoidoza şi tuberculoza) Tumori (limfoame) care sintetizează $1,25(OH)_2D_3$
III. Scăderea excreţiei renale
Diuretice tiazidice

În plus, hipercalcemia poate fi asociată cu hiperparatiroidismul terţiar observat în uremia cronică, care apare prin autonomizarea hiperplaziei paratiroidiene după un îndelungat hiperparatiroidism secundar.

Există multe alte condiţii în care hipercalcemia poate apare independent de secreţia de PTH: intoxicaţia cu vitamina D, sarcoidoza, imobilizarea, hipertiroidismul, mielomul multiplu, metastazele osoase.

In intoxicaţia cu vitamină D, efectele pot dura câteva luni de la întreruperea tratamentului, deoarece viatmina D are un timp de înjumătpţire de 10 – 20 zile. Peste 25% din pacienţii cu sarcoidoză au hipercalcemie. Aceasta se datorează creşterii absorbţiei intestinale de calciu ca urmare, probabil, a producerii de vitamină D de către ţesutul granulomatos. Alte afecţiuni granulomatoase, cum ar fi tuberculoza, berilioza, histoplasmoza pot fi, de asemenea, asociate cu hipercalcemie.

În hipetiroidism, hipercalcemia este frecventă şi PTH este inhibat. Cauza hipercalcemiei se pare a fi creşterea resorbţiei osoase secundar efctului hormonilor tiroidieni.

Hipercalcemia asociată cu imobilizarea apare la pacienţii cu un turnover osos crescut, de obicei la pacienţii cu boală Paget.

Scanned with OKEN Scanner

Mecanismul hipercalcemiei nu este clar, dar PTH este de obicei scăzut.

Etiologia hipercalcemiilor asociate neoplaziilor include producţia de PTH ectopic, imobilizarea, efectul prostaglandinelor, factorii de activare osteoclastică, eliberarea de substanţe vitamin D-like. Producerea de factori cu activitate osteoclastică a fost observată, în special, în carcinoamele bronşice, carcinoamele pulmonare cu celule scuamoase, hipernefroame, carcinoame hepatice.

Hipercalcemia observată după administrarea de diuretice tiazidice este parţial datorată reducerii volemiei, cu o creştere a proteinelor de legare a calciului (Ca-binding protein), dar creşterea reabsorbţiei renale de calciu contribuie, de asemenea, la apariţia hipercalcemiei.

Tabel IV. Semnele clinice şi de laborator în hipercalcemie

Semne/simptome	Semne de laborator
Gastrointestinal	**Exces de PTH:**
- Anorexie	Calciul seric > 2,5 mmol/l
- Greaţă, vărsături	Fosfatul seric < 0,8 mmol/l
- Pierdere în greutate	PTH ↑
- Constipaţie	
Urinare	**Hipercalcemie independentă de**
- Polidipsia	**PTH:**
- Poliuria	Calciul seric > 2,5 mmol/l
- Nefrocalcinoză	Fosfatul seric = N
Cardiovasculare	PTH ↓
- Hipertensiune	
- Modificări ECG	
Neuromusculare	
- Letargie, apatie	
- Miopatie	
- Modificări electromiografice	
Scheletice	
- Resorbţie osoasă	
- Chisturi osoase	
- Eroziuni subperiostale	

Aspecte clinice şi de laborator

Diagnosticul de hiperparatiroidism se stabileşte pe baza demonstrării nivelelor crescute de calciu, asociate cu nivelele scăzute de fosfat şi nivele crecute de PTH seric.

Diagnosticul de hiperparatiroidism se stabileşte pe baza demonstrării nivelelor crescute de calciu, asociate cu nivelele scăzute de fosfat şi nivele crecute de PTH seric.

Atunci când hipercalcemia este produsă în condiţii independente de PTH, hipercalcemia poate să nu fie asociată de hipofosfatemie, iar PTH este inhibat.

Atunci când nivelul calciului în lichidele extracelulare creşte peste normal, sistemul nervos este deprimat şi activitatea reflexă a sistemului nervos central este încetinită. De asemenea, creşterea concentraţiilor calciului ionic se asociază cu scăderea

Scanned with OKEN Scanner

intervalului QT pe electrocardiogramă, provoacă constipaţie şi pierderea apetitului, probabil prin scăderea contractilităţii pereţilor tractului gastrointestinal.
Efectul depresiv al hipercalcemiei începe atunci când nivelele plasmatice depăşesc 2,9 mmol/l şi poate deveni deosebit de marcat atunci când calcemia depăşeşte 4 mmol/l. Creşterea calcemiei se poate însoţi de formarea de fosfat de calciu, care se depune în ţesuturile moi.

Hipocalcemia

Este o definită ca o scădere a calciului seric sub 2,2 mmol/l.

Etiopatogenie

Principalele cauze de hipocalcemie sunt prezentate în tabelul V.

Tabel V. Cauzele principale de hipocalcemie

I. Scăderea aportului alimentar (relativ cu nevoile)
Creştere Sarcină
II. Scăderea resorbţiei osoase
Hipoparatiroidism
III. Scăderea absorbtiei intestinale
Deficitul de vitamină D Sindroame de malabsorbţie Exces de fosfat
IV. Creşterea excreţiei renale
Afecţiuni tubulare renale
V. Cauze rare
Pancreatita acută Hipomagneziemia

Hipocalcemia poate fi datorată hipoparatiroidismului, deficitului de vitamină D, creşterii excreţiei renale, hipomagneziemiei.

Hipoparatiroidismul poate apare prin înlăturarea chirurgicală a tuturor celor 4 glande paratiroide (care ce se poate produce accidental în timpul tiroidectomiei) sau prin distrugerea imună a acestor glande. Scăderea postoperatorie a calciului este, de obicei, tranzitorie şi este explicată prin remineralizarea rapidă a oaselor (sindromul oaselor flămânde), dacă urmează unei lungi perioade de hiperparatiroidism. O hipocalcemie prelungită indică un hipoparatiroidism permanent.
Malabsorbţia vitaminei D poate apare în cazul reducerii sărurilor biliare, accelerării tranzitului intestinal, tulburări ale mucoasei intestinale. Bolile asociate cu malabsorbţia vitaminei D include gastrectomie, sprue tropical şi nontropical, pancreatită cronică, ciroză biliară, abuz de laxative, bypass intestinal.

Scanned with OKEN Scanner

Scăderea producției de vitamină D și hiocalcemia sunt frecvente în bolile hepatice, deoarece ficatul este locul de conversie a vitaminei D în unul din formele ei active.
Insuficiența renală avansată (clearance-ul creatininei sub 25 ml/min) este asociată cu o scădere a producției de 1,25 dihidroxi vitamina D.
Rahitismul dependent de vitamina D se datorează deficitului în 1-α hidroxilază renală, enzimă ce metabolizează 25 (OH) vitamina D în forma activă 1,25 $(OH)_2$ vitamina D.
Mecanismul reducerii calciului seric în condiții de hiperfosfatemie este necunoscut, dar este probabil datorat depunerii de $CaPO_4$ în oase și țesuturile moi.
Hipocalcemia asociată cu hipomagneziemia provine din supresia PTH și rezistența la nivelul scheletului la efctele PTH.
În pancreatita acută, hipocalcemia poate fi explicată atât prin precipitarea săpunurilor de calciu intraabdominal, cât și prin supresia PTH observată în cursul pancreatitelor acute.

Aspecte clinice și de laborator

Manifestările clinice sunt tetania, convulsiile, tulburările psihice.

Tetania hipocalcemică

Atunci când concentrațiile extracelulare de calciu scad sub normal, sistemul nervos devine progresiv din ce în ce mai excitabil, deoarece hipocalcemia provoacă creșterea permebilității memebranare la ionii de sodiu.

Atunci când concentrațiile extracelulare de calciu scad sub normal, sistemul nervos devine progresiv din ce în ce mai excitabil, deoarece hipocalcemia provoacă creșterea permebilității membranare la ionii de sodiu.

Tabel VI. Semnele clinice și de laborator în hipocalcemie

Semne/simptome	Semne de laborator
Neuromusculare și psihice - Furnicături - Tetanie - Convulsii - Tulburări de comportament Cardiovasculare - Hipertensiune - Modificări ECG Oculare - Cataractă	Deficit de PTH: - Calciul seric < 2,2 mmol/l - Fosfatul seric > 1,4 mmol/l - PTH ↓ Hipocalcemie independentă de PTH: - Calciul seric < 2,2 mmol/l - Fosfatul seric < 0,8 mmol/l - PTH ↑

Fibrele nervilor periferci, în mod deosebit, devin atât de excitabile încât încep să descarce spontan, inițiind o serie de impulsuri nervoase care sunt transmise la fibrele musculare scheletice și, ca o consecință, apare contracția musculară tetanică. Această excitabilitate crescută se poate asocia câteodată cu convulsii, prin efectul central al hipocalcemiei. Tetania apare de obicei, atunci când

Scanned with OKEN Scanner

calciul seric scade sub 1,5 mmol/l și este de regulă letală când scăderea este sub 1 mmol/l.
La animalele de experiență, la care nivelele calcemiei pot fi scăzute sub nivelul letal, hipocalcemia extremă poate produce o marcată dilatare a inimii, modificări în activitatea enzimatică celulară, creșterea permeabilității membranare și în alte celule, pe lângă celulele nervoase, și tulburări de coagulare.

B. TULBURĂRILE METABOLISMULUI FOSFATULUI

Hiperfosfatemia

Se poate defini ca o creștere a fosfatului peste 1,4 mmol/l.

Etiopatogenie

Principalele cauze sunt prezentate în tabelul VII.
Neoplaziile cu un turnover extrem de rapid sau o masă tumorală necrotică de mari proporții pot elibera cantități mari de fosfat în circulație. Mai frecvent, hiperfosfatemia apare în fazele precoce ale chimio sau radioterapiei.

Tabel VII. Cauzele principale de hiperfosfatemie

I. Creșterea aportului
Laxative
II. Creșterea absorbției intestinale
Hipervitaminoza D
III. Redistribuire din celule în lichidele extracelulare
Distrugeri osoase
Distrugeri de celule somatice (chimioterapia limfoamelor)
Hemoliză
IV. Scăderea excreției renale
Hipoparatiroidism
Afecțiuni glomerulare
Acromegalie

Mecansimele hiperfosfatemiei e sunt reprezentate de creșterea aportului, creșterea absorbției intestinale, redistribuirea din celule în lichidele extracelulare, scăderea excreției renale.

În mod normal, reabsorbția renală a fosfatului filtrat este aproape completă. Creșteri mici ale fosfatului seric pot fi eliminate prin mici scăderi în fracția de fosfat reabsorbită. Pentru ca să apară hiperfosfatemia datorită creșterii ingestiei este necesară o scădere a funcției renale de diminuarea fracției reabsorbite. Funcția de excreție renală poate fi uneori depășită de administrări orale sau parenterale masive de fosfat. O hiperfosfatemie acută, severă, se poate produce prin infuzia intravenoasă de fosfat. În această situație, apare secundar o hipocalcemie suficient de importantă pentru a produce tetanie și chiar moarte. Mai multe laxative conținând fosfat au fost demonstrate ca producând hiperfosfatemie.

Scanned with OKEN Scanner

Insuficienţa renală cronică este cea mai frecventă cauză de hiperfosfatemie. Fosfatul seric creşte moderat atunci când rata filtrării glomerulare scade sub 25 ml/min.

Acidoza determină trecerea fosfatului din celule în mediul extracelular ducând la o creştere a fosfatului seric. Creşterea fosfatului este parţial compensată prin creşterea excreţiei de fosfat datorită scăderii pH-ului la nivelul tubului renal. Cetoacidoza diabetică este o cauză rară de hiperfosfatemie.

Insuficienţa renală cronică este cea mai frecventă cauză de hiperfosfatemie. Fosfatul seric creşte moderat atunci când rata filtrării glomerulare scade sub 25 ml/min. În insuficienţa renală acută, fosfatul creşte mult, depăşind 2,5 mmol/l.

Hipoparatiroidismul scade excreţia renală de fosfat. În mod normal, PTH inhibă reabsorbţia renală de fosfat; în hipoparatiroidism acest mecanism inhibitor este pierdut, iar reabsorbţia de fosfat creşte.

Un exces de hormon de creştere poate cauza hiperfosfatemie prin creşterea absorbţiei fosfatului la nivel intestinal şi prin creşterea reabsorbţiei renale.

Aspecte clinice şi de laborator

Hiperfosfatemia conduce la hipocalcemiei prin inhibarea sintezei renale de $1,25(OH)_2D_3$. Hiperfosfatemia cronică se asociază cu calcificări ale ţesuturilor moi.

Nu există simptome specifice, care să fie direct atribuite hiperfosfatemiei. Tabloul clinic se caracterizează, mai degrabă, prin modificările secundare ale calciului. Hiperfosfatemia acută poate conduce la tetanie hipocalcemică sau la precipitarea fosfatului de calciu în structurile vasculare, având drept consecinţă colapsul vascular. Hipocalcemia este produsă atât primar, prin efectele asupra fluxurilor de calciu, cât şi prin efectul inhibitor la hiperfosfatemiei asupra sintezei renale de $1,25(OH)_2D_3$. Principalul efect al hiperfosfatemiei cronice este calcificarea ţesuturilor moi. Calcificările interstiţiale de la nivelul parenchimului renal pot duce la insuficienţă renală.

Hipofosfatemia

Se defineşte ca o scădere a fosfatului seric sub 0,8 mmol/l.

Etiopatogenie

Cele mai importante cauze de hipofosfatemie sunt prezentate în tabelul VIII.

Hipofosfatemia poate fi produsă de utilizarea de antiacide ce leagă fosfaţii în tratamentul ulcerului peptic. Aceste antiacide cuprind atât hidroxidul de aluminiu, cât şi hidroxidul de magneziu.

Vitamina D joacă un rol major în absorbţia fosfatului de la nivelul jejunului. Un deficit în vitamină D, ca rezultat al aportului insuficient, malabsorbţiei, unor afecţiuni hepatice sau renale, poate conduce la hipofosfatemie.

Scanned with OKEN Scanner

Tabel VIII. Cauzele principale de hipofosfatemie

I.Scăderea aportului
Malnutriţie
II. Scăderea absorbţiei intestinale
Legarea fosfatului în intestin (hidroxid de aluminiu)
Deficit de vitamină D
III. Redistribuire din lichidele extracelulare în celule
în oase
în timpul tratamentului pentru rahitism
după paratiroidectomie
în celulele somatice
în timpul tratamentului cu insulină a cetoacidozei diabetice
alcaloză respiratorie
IV. Creşterea pierderilor
intestinale
diaree severă
renale
hiperparatiroidism
defecte congenitale ale reabsorbţiei tubulare (sdr. Fanconi)

Principalele cauze de hipofosfatemie sunt scăderea aportului, scăderea absorbţiei intestinale, redistribuirea din lichidele extracelulare în celule, creşterea pierderilor.

Tratamentul cu vitamină D a pacienţilor cu osteomalacie (sau rahitism) poate determina o scădere a fosfatului seric prin favorizarea mineralizarii osoase. O intensificare a depunerii de fosfat şi calciu în oase are loc şi după paratiroidectomia care urmează unei lungi perioade de hiperparatiroidism (sindromul oaselor flămânde).

O hipofosfatemie severă poate fi produsă în condiţiile unei cetoacidoze diabetice. Acidoza produce o rupere a compuşilor din celulă şi permite eliberarea fosfatului care trece în sânge. Fosfatul crescut în sânge este apoi eliminat prin urină. Excreţia renală de fosfat este amplificată de diureza osmotică produsă de glicozurie şi cetonurie. Deoarece insulina determină intrarea fosfatului în celulă, tratamentul comei cetoacidozice poate fi asociat cu hipofosfatemie, mai ales dacă în momentul începerii terapiei nivelele fosfatului erau normale sau scăzute.

Alcaloza respiratorie prelungită poate produce o hipofosfatemie severă. Creşterea pH-ului intracelular, datorat difuzibilităţii mai mari a CO_2 faţă de bicarbonat, determină activarea fosfofructokinazei, crescând fosforilarea glucozei. Se produce o scăderea fosfatului seric, iar eliminarea de fosfat diminuă la zero.

Administrarea de glucoză poate produce o uşoară scădere a nivelelor fosfatului seric. Glucoza determină o creştere a nivelelor de insulină , care la rândul ei duce la intrarea fosfatului în celule.

PTH este cel mai puternic inhibitor al reabsorbţiei de fosfat la nivel renal. PTH inhibă reabsorbţia tubulară proximală de

Scanned with OKEN Scanner

fosfat prin stimularea adenilatciclazei și producere de AMPc. O creștere a secreției de PTH va determina scăderea reabsorbției de fosfat și, deci, hipofosfatemie.

Cea mai frecventă afecțiune care reduce reabsorbția tubulară de fosfat este sindromul Fanconi.

Circa 90% din fosfatul filtrat este reabsorbit la nivelul tubului proximal. Orice afecțiune care tulbură reabsorbția tubulară proximală de fosfat se poate asocia cu hipofosfatemie. Cea mai frecventă afecțiune care reduce reabsorbția tubulară de fosfat este sindromul Fanconi.

Aspecte clinice și de laborator

Principalele simptome ale hipofosfatemiei pot fi atribuite depleției celulare de energie (ATP și creatinfosfat, precum și tulburării eliberării oxigenului la țesuturi.

Principalul simptom de hipofosfatemie acută este o neuroencefalopatie nespecifică care apare atunci când fosfatul seric scade sub 0,8 mmol/l. Aceasta include slăbiciune musculară, parestezii, deprimarea reflexelor osteotendinoase, paralizii ale nervilor cranieni, tremurături și convulsii. Principalele simptome ale hipofosfatemiei pot fi atribuite depleției celulare de energie (ATP și creatinfosfat), precum și tulburării eliberării oxigenului la țesuturi (prin scăderea sintezei de 2,3 difosfoglicerat în eritrocite).

Hipofosfatemia acută severă (< 0,3 mmol/l) este o cauză rară de slăbiciune musculară care poate conduce la insuficiență respiratorie. Simptomele hipofosfatemiei cronice apar atunci când concentrațiile serice de fosfat scad sub 0,5 mmol/l. Se manifestă caracteristic prin parestezii, dar, în situații severe, poate include și afectări ale nervilor cranieni, paralizii sau convulsii. Tulburările musculare se manifestă prin disfuncții ale miocardului sau mușchilor respiratori, precum și prin rabdomioliză. Depleția rezervelor de fosfat macroergic de la nivel eritrocitar se poate însoți de anemie hemolitică. Hipofosfatemia de lungă durată poate conduce la osteomalacie sau rahitism (la copii).

Hipofosfatemia se manifestă prin slăbiciune musculară, parestezii, deprimarea reflexelor osteotendinoase, paralizii ale nervilor cranieni, tremurături și convulsii.

Tabel IX. Semnele clinice și de laborator în hipofosfatemie

Semne/simptome	Semne de laborator
Tulburări neurologice - Parestezii, paralizii, convulsii Tulburări musculare - Disfuncții ale miocardului și mușchilor respiratori Tulburări osoase - Osteomalacie (sau rahitism) Tulburări hematologice - Anemie hemolitică	În ser - Magneziu < 0,7 mmol/l - Calciul < 2,2 mmol/l - Potasiul < 3,5 mmol/l - PTH ↓ În urină - Hipercalciurie - Hiperpotasiurie

Scanned with OKEN Scanner

C. TULBURĂRILE METABOLISMULUI MAGNEZIULUI

Hipermagneziemia

O creştere a magneziului seric peste 1,1 mmol/l carcaterizează hipermagneziemia.

Etiopatogenie

Este puţin frecventă, cel mai des se asociază cu insuficienţa renală (tabel X).

Cauze importante de hipermagneziemie sunt creşterea aportului şi scăderea excreţiei renale.

Tabel X. Cauzele principale de hipermagneziemie

I.Creşterea aportului
Tratament cu săruri de magneziu
II. Scăderea excreţiei renale
Insuficienţa renală acută Insuficienţa renală cronică Afecţiuni glomerulare

Creşterea ingestiei de $MgSO_4$ determină hipermagneziemie prin asocierea încărcării cu magneziu cu formarea unui al treilea spaţiu hidric la nivel intestinal. Astfel, în această situaţie, hipermagneziemia se datoreză atât creşterii absorbţiei intestinale, cât şi scăderii elminării renale datorită depleţiei hidrice intravasculare.

Hipermagneziemia se manifestă prin tulburarea transmisiei neuromusculare, depresia conducerii sinoatriale şi atrioventriculare miocardice, depresia ganglionilor simpatici.

Hipermagneziemia din insuficienţa renală acută se produce, de obicei, atunci când aportul excesiv nu este corectat. Cele mai frecvente surse de magneziu sunt antiacidele conţinând magneziu, laxativele şi aditivele soluţiilor de hiperalimentaţie.

Hipermagneziemia apare în insuficienţa renală cronică atunci rata filtrării glomerulare scade sub 15 ml/min.

Cauze rare de hipermagneziemie sunt reprezentate de hiperparatiroidism, deoarece PTH determină creşterea reabsorbţiei de magneziu, şi hipoaldosteronism, atât prin efectul aldosteronului de creştere a reabsorbţiei de magneziu, cât şi prin depleţia volemică asociată.

Aspecte clinice şi de laborator

Creşteri uşoare ale concentraţiilor serice de magneziu nu produc niciun simptom sau semn. Simptomele apar când concentraţiile serice depăşesc 3,6 – 6 mmol/l. Tabloul clinic este dominat de tulburarea transmisiei neuromusculare. Aceasta include depresia conducerii sinoatriale şi atrioventriculare miocardice, depresia ganglionilor simpatici (vasodilataţie, dilataţie pupilară) şi areflexie. Alte simptome sunt reprezentate de greaţă, letargie, confuzie, depresie respiratorie. Rarele complicaţii includ hipotensiunea refractară, paralizia

Scanned with OKEN Scanner

mușchilor striați și hipocalcemia, produsă prin supresia secreției de PTH.

Hipomagneziemia

Se definește ca o scădere a magneziului seric sun 0,7 mmol/l.

Etiopatogenie

Cele mai importante cauze de hipomagneziemie sunt prezentate în tabelul XI.

Tabel XI. Cauzele principale de hipomagneziemie

I.Scăderea aportului
Malnutriție, alcoolism
II. Scăderea absorbției intestinale
Sindroame de malabsorbție Vărsături severe, diaree cronică Aspirație nasogastrică prelungită
II. Creșterea pierderilor renale
Hiperaldosteronism Diuretice Nefropatii medicamentoase (aminoglicozid, cisplatin) Diureze osmotice (diabet zaharat)
III. Redistribuire din plasmă
în pancreas pancreatita acută în oase după paratiroidectomie în celulele somatice tratamentul cu insulină a cetoacidozei diabetice

Cauze majore de hipomagneziemeie sunt scăderea aportului, scăderea absorbției intestinale, creșterea pierderilor renale, redistribuire din lichidele extracelulare în celulă.

Deoarece magneziu este prezent în majoritatea alimentelor, o scădere a aportului de magneziu se asociază cu un deficit nutrițional general. Aproximativ 30% din pacienții cu sindroame de malabsorbție a grăsimilor dezvoltă hipomagneziemie. Magneziu formează, probabil, săpunuri la nivelul intestinului, care apoi sunt eliminate prin materiile fecale. Administrarea orală de calciu intră în competiție pentru transportul în spațiul extracelular.

Secrețiile gastrice, biliare și pancreatice sunt bogate în magneziu, astfel că pierderea de lichide intestinale reprezintă o cauză importantă de hipomagneziemie.

Tecerea magneziului în spațiul extracelular, urmată de pierderea acestuia, este frecvent observată în etiologia hipomagnezemiilor. Cauzele de redistribuire includ atât mobilizarea celulară, cât și scheletală a magneziului. Odată ce tratamentul cauzei de bază este inițiat, magneziul trece înapoi în celule, producând o scădere rapidă a valorilor serice. O

Scanned with OKEN Scanner

asemenea siutuație poate fi întâlnită în tratamentul cu insulină al comei cetoacidozice.

Sindromul oaselor flămânde apare după îndepărtarea chirurgicală a paratiroidelor adenomatoase sau hiperplazice. Magneziul, ca și calciul, scade rapid în sânge, odată cu remineralizarea osoasă.

Mecanismul hipomagneziemiei din pancreatita acută este neclar, dar poate fi înțeles prin formarea de săpunurilor de magneziu, asemănătoare cu cele de calciu.

Hipomagneziemia din alcoolism este multifactorială, incluzând pirderi extrarenale, renale și redistribuirea magneziului.

Hipercalciuria se asociază cu o creștere a excreției de magneziu. Calciul intră în competiție cu magneziul pentru reabsorbție atât la nivelul tubului proximal, cât și a ansei H[illegible]e. Orice situație care este asociată cu creșterea calciului [illegible]i, astfel, cu o creștere a eliminării de calciu, va fi însoțită [illegible] pierdere de magneziu. Cele mai frecvente cauze sunt malignitatea, sarcoidoza, hiperparatiroidismul, terapia cu vitamină D.

Medicamentul cel mai frecvent asociat cu o pierdere de magneziu este cisplatinul. Efectul se realizează direct la nivelul tubilor renali și poate dura mai multe luni.

Diureticele tiazidice pot produce o hipomagneziemie moderată, dar diureticele de ansă pot avea un efect marcat asupra reabsorbției tubulare de magneziu.

O creștere a excreției de magneziu este observată în cazurile de expansiune volemică. Reducerea reabsorbției este probabil datorată creșterii ratei fluxului la nivelul nefronului.

Aspecte clinice și de laborator

Simptomele pot fi clasificate ca fiind direct atribuite hipomagneziemiei, secundare hipocalcemiei sau secundare pierderii de potasiu, aceste 3 efecte sunt datorate disfuncției Na^+/K^+-ATP-azei, dependente de Mg^{2+}.

Dozările repetate care evidențiază valori ale magneziului seric sub 0,7 mmol/l sunt caracteristice pentru depleția intracelulară marcată. Totuși, depleția magneziului intracelular poate exista chiar și atunci când valorile magneziului seric sunt în limite normale. Unele metode specifice pot fi utilizate pentru determinarea magneziului liber intracelular, cum ar fi spectroscopia NMR, determinarea directă a Mg^{2+} în globulele albe periferice sau în biopsii musculare.

Simptomele pot fi clasificate ca fiind direct atribuite hipomagneziemiei, secundare hipocalcemiei sau secundare pierderii de potasiu. Simptomele directe ale hipomagneziemiei apar la concentrații serice ale magneziului sub 0,5 mmol/l și includ anorexie, greață, tremurături, alterări de comportament (apatie, depresie, anxietate, agitație sau confuzei). Hipocalcemia apare după 10 – 20 zile de depleție în magneziu și se poate manifesta ca tetanie hipocalcemică. Cauza principală a

Scanned with OKEN Scanner

hipocalcemiei este tulburarea reversibilă a funcţiei secretorii a glandelor paratiroide.

Tabel XII. Semnele clinice şi de laborator în hipomagneziemie

Semn/simptome	Semne de laborator
Efecte directe ale hipomagneziemiei - Anorexie - Greaţă - Tremurături - Tulburări de comportament	În ser - Magneziu < 0,7 mmol/l - Calciul < 2,2 mmol/l - Potasiul < 3,5 mmol/l - PTH ↓ În urină - Hipercalciurie - Hiperpotasiurie
Efecte ale hipocalcemiei - Tetanie hipocalcemică - Modificări ECG	
Efecte ale hipopotasieimiei - Modificări ECG - Modfificări de ritm	

Hipomagneziemia cronică produce depleţia celulară de potasiu, tulburarea conservării renale de potasiu (cu hipopotasemie) şi iritabilitate ventriculară (cu creşterea susceptibilităţii la intoxicaţia cu digitală). Aceste trei efecte sunt datorate disfuncţiei Na^+/K^+ ATP-azei, enzimă care este dependentă de magneziu.

FIZIOPATOLOGIA AFECŢIUNILOR METABOLICE OSOASE

I. Noţiuni de fiziologie

Structura osului

Conţinutul mineral al osului

Osului este format din 2 componente minerale. Componenta majoră este hidroxiapatita sub formă de cristale. Restul este reprezentat de fosfat de calciu amorf, care se produce în regiunile cu formare activă de os; de asemenea, este prezent în cantităţi mari în oasele tinerilor.

La formarea şi resorbţia osului participă osteoblastele, osteocitele şi osteoclastele.

Formarea şi resorbţia osoasă

Osul este resorbit şi format continuu pe tot parcursul vieţii, acest proces depinzând de 3 tipuri majore de celule:

Osteoblastele sunt activ implicate în sinteza componentelor matricei osoase şi favorizează deplasarea ionilor minerali între lichidele extracelulare şi suprafeţele osoase. Depoziţia calciului şi fosfatului mediată de osteoblaste determină mineralizarea colagenului, care la rândul ei este crucială pentru formarea osului. În procesul formării osoase, osteoblastele devin treptat încastrate în matricea osoasă pe care ele au produs-o. Formarea matricei poate fi tulburată în cazul malnutriţiei

Scanned with OKEN Scanner

proteino-calorice sau alte cauze care determină scăderea sintezelor proteice. Osteoblastele secretă fosfatază alcalină, care prin hidroliza pirofosfatului, este implicată în producerea matricei osoase.

Osteocitele. Odată ce osteoblastele sunt încarcerate în matricea mineralizată, funcţiile şi carcteristicele lor funcţionale se modifică şi devin osteocite. Activitatea de sinteză proteică scade marcat şi celulele dezvoltă prelungiri care ajung la spaţiile lacunare din structura osului pentru a comunica cu alte prelungiri osteocitare, formând, astfel, o unitatea osoasă (osteon), precum şi cu prelungirile celulare ale osteoblastelor de la suprafaţă.

Osteoclastele sunt celule gigante, multinucleate, care sunt responsabile de resorbţia osoasă. Aceste celule conţin toate componentele enzimatice (ex. fosfataze acide), care, atunci când sunt eliminate în mediul înconjurător, vor solubiliza matricea şi vor elibera calciul şi fosfatul. Parathormonul stimulează eliberarea calciului şi fosfatului din componentele minerale ale osului, iar metabolitul rezultat din degradarea osului este hidroxiprolina.

Dinamica osului

Termenul "remodelare" denotă acele procese care se produc la nivelul suprafeţei osoase pe tot parcursul vieţii şi care permit menţinerea integrităţii structurale a osului. Remodelarea osoasă presupune 1. faza de activare osoasă, cu proliferarea osteoclastelor, care se diferenţiază în osteoclaste active cu activitate de resorbţie osoasă; 2. faza de proliferare şi diferenţiere a osteoblastelor, sub acţiunea unor factori secretaţi de osteoblaste şi eliberaţi odată cu distrugerea matricei osoase; 3. faza de formare ososă, în care osteoblastele sintetizează matricea osoasă, mineralizată ulterior; 4. faza de umplere cu ţesut osos nou format a lacunei osoase formate prin resorbţie, cu formarea unei unităţi structurale elementare. Această unitatea structurală elementară este mărginită, pe de o parte, de fosta lacună (care va fi doar parţial umplută) şi, pe de altă parte, de marginea trabeculară. Anomaliile procesului de remodelare sunt responsabile de bolile metabolice ale osului. Aceste tulburări implică alterări ale echilibrului dintre formarea osoasă şi resorbţia osoasă, care vor periclita integritatea structurală a osului şi, în final, vor afecta funcţiile acestuia. Evident, datorită remodelării osoase continue nu există nici câştig, dar nici pierdere de masă osoasă, după ce creşterea longitudinală a încetat.

Remodelarea osoasă presupune:1. faza de activare osoasă, cu proliferarea osteoclastelor, 2. faza de proliferare şi diferenţiere a osteoblastelor, 3. faza de formare osoasă, 4. faza de umplere cu ţesut osos nou format a lacunei osoase formate prin resorbţie.

Scanned with OKEN Scanner

BOLILE METABOLICE ALE OSULUI

Osteomalacia

Osteomalacia se defineşte prin incapacitatea de mineralizare normală a matricei osoase. Rahitismul reprezintă incapacitatea de mineralizare şi maturizare normală a platourilor de creştere epifizare la copii.

Etiopatogenia osteomalaciei

Principalele cauze de osteomalacie sunt deficitul de vitamină D, deficitul de fosfat, acidoza sistemică.

Cele mai importante mecanisme biochimice care produc tulburări de mineralizare osoasă sunt:

- deficitul de vitamină D
- deficitul de fosfat
- acidoza sistemică

Deficitul de vitamină D

Poate apare în următoarele situaţii:

- Malabsorbţie
- Tulburarea sintezei renale de $1,25(OH)_2D_3$
- Boli genetice
- Deficit în $1,25(OH)_2D_3$ hidroxilază
- Rezistenţă la acţiunea $1,25(OH)_2D_3$

În deficitul de vitamină D, scăderea absorbţiei intestinale de calciu conduce la hipocalcemie, iar secreţia de PTH creşte ca răspuns la hipocalcemie. Totuşi, deoarece vitamina D este necesară pentru realizarea efectului PTH-ului la nivel osos, în cazul deficitului de vitamină D, mecanismul compensator de redresare a calcemiei eşuează, iar hipocalcemia persistă. Astfel, hipocalcemia şi hipofosfatemia determină scăderea importantă a produsului calciu-fosfat, iar mineralizarea osoasă nu se mai produce.

Deficitul de fosfat

Deficitul în fosfat poate fi provocat de incapacitatea de absorbţie a acestuia (prin legarea fosfatului de hidroxidul de aluminiu folosit ca antiacid) sau prin excreţia renală excesivă de fosfat (afecţiuni ereditare în care sistemul de transport este deficient - sdr. Fanconi).

Mecanismul implicat în producerea osteomalaciei este reprezentat de un produs calciu-fosfat anormal.

Acidoza sistemică

Apare mai frecvent în insuficienţa renală cronică sau în afecţiuni renale cum ar fi acidoza tubulară renală.

Acidoza induce următoarele modificări: inhibarea mineralizării la un pH sub 7,6 la nivelul situsurilor de calcificare, hipofosfatemie şi rezistenţă la vitamina D.

Scanned with OKEN Scanner

Aspecte clinice și de laborator

Pacienții cu osteomalacie prezintă un mers carcteristic datorită slăbiciunii musculaturii proximale și durerii la mobilizarea membrelor inferioare. Mai rar, în situații severe pot apare deformări cauzate de fracturi ale coastelor, vertebrelor și oaselor lungi.

Osteoporoza

Osteoporoza este o boală generală a oaselor, caracterizată prin scăderea cantității osului, pe când calitatea rămâne nealterată.

Osteoporoza este o boală generală a oaselor, caracterizată prin scăderea cantității osului, pe când calitatea rămâne nealterată. Scăderea cantității conduce la creșterea fragilității osoase și la fracturi care apar la traumatisme minime sau spontan.

În ultimii ani, posibilitatea de măsurare a densității minerale osoase (prin absorbțiometria bifotonică cu raze X a femurului, radiusului și coloanei lombare) a permis stabilirea diagnosticului înainte de apariția fracturilor. Pe baza acestei noi metode de investigare osteoporoza poate fi confirmată atunci când densitatea osoasă este inferioară unei limite de 2,5 deviații standard sub densitatea osoasă medie a adultului tânăr de același sex (O.M.S., 1992).

Se disting 2 forme de osteoporoză (tipul I și tipul II) care se diferențiază prin vârsta la care apar, tipul de fractură, modificările hormonale și prin mecanisme de producere diferite. Osteoporoza de tip I se observă la femei, după menopauză. Se traduce prin tasări vertebrale datorită unei pierderi osoase, predominant la nivelul osului spongios, și se datorează deficitului în estrogeni. Osteoporoza de tip II se întâlnește la ambele sexe după vârsta de 70 ani. Aceasta se manifestă prin fracturi ale extremității superioare ale femurului, datorate unei pierderi osoase predominant de la nivelul osului cortical, explicate printr-un hiperparatiroidism secundar, frecvent la persoanele în vârstă.

Etiopatogenie

Cele mai frecvente cauze de osteoporoză sunt prezentate în tabelul XIII.

Tabel XIII. Cauzele principale de osteoporoză

Postmenopauză
Senilă
Hipogonadism
Glucocorticoizi
Hipertiroidie
Imobilizare
Neoplazii

Scanned with OKEN Scanner

Mecanismele pierderii osoase

Pierderea osoasă rezultă printr-un dezechilibru dintre diferitele faze ale remodelării osoase.

Osteoporoza de tip I

Scăderea rapidă a estrogenilor la femei în cursul menopauzei antrenează o pierdere osoasă accelerată la femei.

Masa osoasă diminuă progresiv cu vârsta, la ambele sexe, dar scăderea rapidă a estrogenilor la femei în cursul menopauzei antrenează o pierdere osoasă accelerată la femei. Pierderea osoasă este rezultatul fenomenului de remodelare osoasă. Histologic, diminuarea masei osoase este datorată: fie subțierii traveelor (fără diminuarea numărului lor), fenomen legat mai ales de vârstă; fie perforării sau dispariției traveelor, cu o scădere a numărului lor și creșterea distanței intratrabeculare, fenomen asociat în special cu menopauza.

Pierderea osoasă datorită vârstei

Cu vîrsta, osteoblastele nu mai sunt capabile să sintetizeze matrice osoasă în cantitate suficientă pentru a acoperi în totalitate lacunele datorate resorbției.

Dezechilibrul dintre fazele remodelării osoase constă în diminuarea cantității de os formată comparativ cu cea resorbită. Cu vîrsta, osteoblastele nu mai sunt capabile să sintetizeze matrice osoasă în cantitate suficientă pentru a acoperi în totalitate lacunele datorate resorbției. Cu toate acestea, matricea osoasă elaborată este mineralizată normal. Cantitatea de os resorbită scade odată cu vârsta, dar mai puțin decât cantitatea de os formată. Consecința este o diminuarea a grosimii traveelor osoase și o lărgire a distanțelor intratrabeculare.

Pierderea osoasă postmenopauzală

Scăderea secreției de estrogeni antrenează o activare a remodelării osoase.

În timpul menopauzei, se accentuează efectele negative ale dezechilibrului dintre formarea și resorbția osoasă. Scăderea secreției de estrogeni antrenează o activare a remodelării osoase. În plus, există o stimulare a resorbției osoase datorită fie prezenței osteoclastelor mai active, fie unui număr mai mare de osteoclaste la nivelul fiecărui situs de resorbție. Această accelerare a remodelajului din timpul menopauzei se traduce printr-o creștere a concentrațiilor serice și urinare de markeri ai formării osoase (fosfataze alcaline totale sau osoase, osteocalcină, care este sintetizată de către osteoblaste) și ai resorbției osoase (excreție urinară de hidroxiprolină, calciu, piridinolină, care provin din degradarea matricei osoase).

Osteoporoza de tip II

Grosimea corticalei scade odată cu vârsta, pe când porozitatea corticalei crește. Remodelajul osos este intensificat la nivel cortical și endosteal. Patahormonul este frecvent crescut la acești pacienți, iar calciul seric este scăzut. Aceste modificări sugerează un

Scanned with OKEN Scanner

hiperparatiroidism secundar unei diminuări a vitaminei D (prin scăderea funcţiei renale) sau a calciului, (prin scăderea absorbţiei intestinale) caracteristice pentru persoanele în vârstă. Hiperparatiroidismul joacă un rol în creşterea fragilităţii colului femural, ceea ce favorizează fracturile la acest nivel.

Tabel XIV. Semnele clinice şi de laborator în osteoporoză

Semne/simptome	Semne de laborator
Afectarea osului trabecular (osteoporoza de tip I) - tasări vertebrale - fracturi la traumatisme minime - dureri la nivelul coloanei, antrenând impotenţă funcţională Afectarea osului cortical (osteoporoza de tip II) - fracturi de col femural, de humerus, radius sau cubitus	Markeri ai formării osoase: - osteocalcina (ser) - fosfataza alcalină totală şi osoasă (ser) Markeri ai resorbţiei osoase: - Piridinolina (urină) - Calciuria - Hidroxiprolinuria - Fosfataza acidă (ser)

Markerii formării osoase sunt osteocalcina, fosfaza alcalină totală şi osoasă.

<u>Mecanismele pierderii osoase în osteoporozele secundare</u>

Pierderea osoasă este, de asemenea, accelerată în condiţii patologice cum ar fi endocrinopatiile (hipercorticism, hipertiroidii), imobilizare sau unele afecţiuni tumorale.

Osteoporoza secundară hipogonadismului

Lipsa hormonilor sexuali conduce la o deprimare a osteoblastelor, asociată cu o creştere a remodelajului osos.

Osteoporoza secundară hipercorticismului

Apare la pacienţii cu sindrom Cushing sau la persoanele tratate cu glucocorticosteroizi. Glucocorticosteroizii inhibă absorbţia intestinală de calciu, scad producţia de colagen de către osteoblaste şi cresc sensibilitatea osteoclastelor la acţiunea PTH.

Markerii resorbţiei osoase sunt piridinolina urinară, calciuria, hidroxiprolinuria, fosfataza acidă serică.

Osteoporoza secundară hipertiroidiei

Afectează în special osul cortical şi se datorează creşterii numărului de unităţi de remodelare, care multiplică micile deficite tisulare elementare, la care se ajunge în mod normal prin secvenţa resorbţie-formare.

Osteoporoza secundară imobilizării

Apare prin creşterea numărului unităţilor de remodelare, la care se asociază o dimimuare a formării osoase.

Osteoporoza secundară neoplaziilor

Mai multe tumori maligne, mai ales cele de tip mieloid sau limfoid, pot produce osteopenie difuză. Celulele neo-plazice secretă factori de activare ai osteoclastelor, care sunt implicaţi în procesul pierderii osoase.

Scanned with OKEN Scanner

Boala Paget

Boala Paget se caracterizează prin importante deformări osoase datorate remodelării necontrolate.

Boala se caracterizează prin importante deformări osoase datorate remodelării locale necontrolate, care este produsă de un număr excesiv de osteoclaste și osteoblaste, conducând la formarea unui țesut osos fragil.

Oricare din oasele corpului poate fi afectat, dar cele mai frecvente localizări sunt la nivelul femurului, tibiei, craniului, vertebrelor lombosacrate și pelvisului.

Etiopatogenie

Boala apare în familii și a fost observată la gemenii monozigoți. Studii recente au relevat incluzii nucleare semănând cu particule virale în osteoclastele pacienților suferind de boala Paget, sugerând un posibil mecanism viral.

Au fost relevate incluzii nucleare semănând cu particule virale în osteoclastele pacienților suferind de boala Paget.

Deși turnover-ul osos poate fi crescut de mai multe ori comparativ cu cel normal, balanța calciului este în general menținută, deoarece rata formării osoase este similară ratei resorbției osoase. Modificările metabolismului mineral devin evidente numai când boala Paget se complică cu afecțiuni care produc o creștere suplimentară a resorbției osoase (ex. imobilizarea prelungită). Hipercalcemia cauzată de imobilizare poate fi extrem de severă și conduce la supresia secreției de PTH, cu hipercalciurie și scăderea absorbției intestinale de calciu.

Aspecte clinice și de laborator

Creșterea importantă a nivelelor fosfatazei alacline este caracteristică bolii Paget.

Pentru diagnostic este caracteristică o creștere importantă a nivelelor fosfatazei alcaline. Această creștere a fosfatazei alcaline se datorează, probabil, numărului crescut de osteoblaste prezente în osul afectat. De asemenea, fosfatazele acide osoase pot fi crescute, iar acest fapt se explică prin creșterea numărului de osteoclaste la nivelul leziunilor osoase. Secreția urinară de hidroxiprolină este crescută la cei mai mulți pacienți, ceea ce sugerează creșterea ratei de sinteză și distrugere a colagenului osos.

Osteodistrofia renală

Insuficiența renală cronică cu uremie se asociază cu tulburări osoase, care combină caracteristici ale osteomalaciei, osteoporozei și hiperparatiroidismului.

Etiopatogenie

Cauza biochimică principală este retenția de fosfat (ca urmare a afectării glomerulare), care conduce la inhibarea hidroxilării renale de $25OHD_3$ la $1,25(OH)_2D_3$. Drept rezultat, scade absorbția intestinală a calciului și apare hipocalcemia. Mai

Scanned with OKEN Scanner

În insuficiența renală cronică, retenția de fosfat produce inhibarea hidroxilării renale a $25OHD_3$.

departe, hipocalcemia produce hiperparatiroidism secundar, cu hipertrofia glandelor paratiroide. Creșterea secreției de PTH (amplificată și de existența unei rezistențe periferice la PTH) va permite revenirea nivelelor calciului seric la normal. De asemenea, acidemia care însoțește insuficiența renală, contribuie la pierderea de calciu din os. Produsul calciu-fosfat este crescut în uremie, ceea ce conduce la calcificări ale țesuturilor moi.

Aspecte clinice și de laborator

Manifestările osteodistrofiei renale include dureri osoase și fracturi. Alte tulburări asociate sunt slăbiciunea musculară (consecință a neuropatiei uremice), calcificări ale țesuturilor moi și ale vaselor, prurit.

TESTE

Întrebări tip complement simplu

1. Hipercalcemia poate apare în următoarele situații cu o EXCEPȚIE:
   A. Hiperparatiroidism
   B. Neoplazii
   C. Hipovitaminoză D
   D. Sarcoidoză
   E. Imobilizare

2. Hipocalcemia poate fi datorată următoarelor cauze cu o EXCEPȚIE:
   A. Malabsorbție
   B. Hiperparatiroidism
   C. Deficit de 1β-hidroxilază renală
   D. Insuficiență renală cronică
   E. Deficit de vitamina D

3. Următoarele situații pot conduce la hiperfosfatemie cu o EXCEPȚIE:
   A. Hipervitaminoză D
   B. Hiperparatiroidism
   C. Chimioterapia limfoamelor
   D. Insuficiența renală cronică
   E. Creșterea ingestiei (laxative)

4. Următoarele situații reprezintă cauze de hipofosfatemie cu o EXCEPȚIE:
   A. Sindromul Fanconi
   B. Intoxicație cu vitamina D
   C. Malnutriție
   D. Tratamentul cu vitamină D pentru rahitism
   E. Diaree severă

Scanned with OKEN Scanner

5. Hipermagneziemia poate apare în următoarele situații cu o EXCEPȚIE:
   A. Insuficiența renală acută
   B. Insuficiența renală cronică
   C. Tratament cu săruri de magneziu
   D. Hipoparatiroidism
   E. Hipoaldosteronism

6. Hipomagneziemia poate fi datorată următoarelor cauze cu o EXCEPȚIE:
   A. Malnutriție
   B. Malabsorbție
   C. Hiperaldosteronism
   D. Diaree cronică
   E. Insuficiența renală cronică

7. Osteomalacia poate fi produsă de următoarele cauze cu o EXCEPȚIE:
   A. Deficitul de vitamină D
   B. Hiperfosfatemie
   C. Acidoza sistemică
   D. Tulburarea sintezei renale de $1,25(OH)_2D_3$
   E. Deficit în $1,25(OH)_2D_3$ hidroxilază

Întrebări tip complement grupat
La următoarele întrebări răspundeți după modelul de mai jos:
   A. Dacă afirmațiile 1, 2 și 3 sunt corecte
   B. Dacă afirmațiile 1 și 3 sunt corecte
   C. Dacă afirmațiile 2 și 4 sunt corecte
   D. Dacă numai afirmația 4 este corectă
   E. Dacă toate afirmațiile sunt corecte sau nici o afirmație nu este corectă

8. Care din următoarele reprezintă consecințele hipocalcemiei:
   1. Tetanie
   2. Convulsii
   3. Modificări ECG
   4. Sete
   5. Poliurie

9. Care din următoarele reprezintă consecințele hipercalcemiei:
   1. Nefrocalcinoză
   2. Alungirea intervalului QT
   3. Anorexie
   4. Oligurie
   5. Hiperexcitabilitate neuro-musculară

Scanned with OKEN Scanner

10. Care din următoarele modificări caracterizează hipoparatiroidismul:

1. Calciul seric < 2,2 mmol/l
2. Fosfatul seric > 1,4 mmol/l
3. PTH ↓
4. Reabsorbția tubulară de fosfat ↓
5. Fosfatul urinar ↑

11. Care din următoarele caracterizează hipofosfatemia:

1. Parestezii
2. Slăbiciune musculară
3. Osteomalacie
4. Anemie hemolitică
5. Scăderea 1, 25 $(OH)_2$ vitaminei D

12. Care din următoarele carcterizează hipomagneziemia:

1. Anorexie
2. Tetanie hipocalcemică
3. Modificări ECG
4. Potasiul < 3,5 mmol/l
5. PTH ↓

13. Care din următoarele situații se asociază cu osteoporoza:

1. Postmenopauză
2. Vârsta înaintată
3. Hipertiroidie
4. Imobilizare
5. Hipercortizolism

14. Care din următoarele mecanisme sunt implicate în osteoporoză:

1. Dezechilibrul dintre fazele remodelării osoase constând în diminuarea cantității de os formată comparativ cu cea resorbită
2. Diminuarea sintezei matricei osoase de către osteoblaste la vârste înaintate
3. Diminuarea grosimii traveelor osoase și lărgirea distanțelor intratrabeculare.
4. Scăderea secreției de estrogeni antrenează o activare a remodelării osoase
5. Hiperparatiroidismul secundar unei diminuări a vitaminei D (prin scăderea funcției renale) sau a calciului (prin scăderea absorbției intestinale) odată cu înaintarea în vârstă

Scanned with OKEN Scanner

Întrebări tip asociere simplă

Asociaţi următoarele tulburări ale metabolismului calciului, fosfatului şi magneziului cu cea mai potrivită cauză:

15. Hipercalcemie	A. Anemie hemolitică
16. Hipocalcemie	B. Neoplazii
17. Hiperfosfatemie	C. Hipoparatiroidism
18. Hipofosfatemie	D. Diaree cronică
19. Hipomagneziemie	E. Hiperparatiroidism

Asociaţi următoarele boli metabolice osoase cu mecanismul patogen caracteristic:

20. Osteoporoza	A. Remodelare osoasă necontrolată
21. Osteomalacia	B. Creşterea densităţii osoase
22. Osteopetroza	C. Diminuarea densităţii osoase
23. Boala Paget	D. Hiperparatiroidism terţiar
24. Osteodistrofia renală	E. Diminuarea mineralizării osoase

Întrebări tip cauză-efect

La întrebările cu DEOARECE răspundeţi după următorul model:

A. Dacă ambele afirmaţii sunt adevărate şi între ele există o relaţie cauză-efect
B. Dacă ambele afirmaţii sunt adevărate, dar între ele nu există relaţie cauză-efect
C. Dacă prima afirmaţie este adevărată, iar a doua este falsă
D. Dacă prima afirmaţie este falsă, iar a doua este adevărată
E. Dacă ambele afirmaţii sunt false

25. Contracţia musculară tetanică apare în hipocalcemie DEOARECE hipocalcemia creşte excitabilitatea neuromusculară prin creşterea permeabilităţii membranelor celulare pentru ionii de sodiu.

26. Deficitul de vitamină D la adult poate determina osteomalacie DEOARECE în absenţa vitaminei D produsul calciu-fosfat creşte.

27. În hipomagneziemia severă apare hipocalcemia DEOARECE hipomagneziemia inhibă sinteza şi acţiunea vitaminei D.

28. Hipervitaminoza D se asociază cu hipofosfatemie DEOARECE în cazul excesului de vitamină D parathormonul este inhibat.

29. În hiperparatiroidism, fosfataza alcalină este crescută DEOARECE hiperparatiroidismul determină o creştere al resorbţiei osoase.

30. Osteoporoza apare în hipercortizolism DEOARECE glucocorticosteroizii scad producţia de colagen de către osteoblaste.

Scanned with OKEN Scanner

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. Alberts B , Bray J., Lewis J., Raff M., Roberts K., Watson J.D., Cellular signaling in molecular biology of the cell, 3rd ed, Garland, New Zork, 1994
2. Alhaud G., Hormones et developpement adipocytaire, Annales d'Endocrinologie (Paris), 1997, 58:129-131
3. Bădescu M., Roşca M., Bohotin C., Fiziopatologie generală, Editura Cantes, Iaşi, 1999
4. Baron D.N., Whicher J-T., Lee K.E., Chemical pathology, Edward Arnold, London, 1989
5. Blanchard A., Huoillier P., Paillard M, Déshydratation et hyperhydratation cellulaires et extracellulaires, La Révue du Praticien, 1997, p.765-776
6. Bourgicaux N., Charbonnel B., Diabète insulinodédependent, Rev Prat, 1999, 47, 1583-1592
7. Califf RM, Begtson JR, Cardigenic shock, The New England Journal of Medicine, 1994, 330, 24, 1724-1728
8. Chappez O., Wautier M-P., Wautier J-L., Structure et fonctions de l'endothélium, La Révue du Practicien (Paris), 1997, 47, p. 2223-2226
9. Chavassieux p., Meunier P-J., Mécanismes de la perte osseuse dans les osteoporoses, La revue du practicien (Paris), 1995, 45, p.1083 – 1084
10. Chevet D.; Hyperkaliémie, La Révue du Praticien, 1998, p.451-456
11. Colev Luca V, Mocanu V, Dezechilibre metabolice, Editura Bit, 1999
12. Colev Luca V., Mocanu V., Roşca M., Mustată G.T Pathophysiology - course Litografia Iaşi, 2000
13. Colev V., Mocanu V., Vornicu M., Mustață G.T., Handbook of practical pathophysiology, Litografia Iaşi, 1999
14. Costuleanu M., Fundamnente în fiziopatologie, Editura Cantes, 1999
15. Delmas P., Utilité clinique des marqueurs biochimiques du remodelage osseux dans l'ostéoporose, La revue du practicien (Paris), 1995, 45, p.1102-1107
16. Demoly P, Meynadier J, Bousquet J, Choc anaphylactique, La revue du praticien (Paris), 1998, 48, 2169-2176
17. Dhainaut JF, Marin N, Controverses sur le shoc septique, La revue du praticien (Paris), 1999, 49, 461-463
18. Dinu M Colev V., Bădescu M.: Fiziopatologie, Litografia Iaşi, 1988

Scanned with OKEN Scanner

19. Dinu V., Truţia E., Popa-Cristea E., A. Popescu, Biochimie medicală – mic tratat, editura Medicală, Bucureşti, 1996
20. Drouin P., Risque somatiques des obésités, Ardix Medica, Paris, 1988
21. Essig M., Friedlander G., Troubles de l'equilibre acido/basique, La Révue du Praticien, 1997 p.1607-1615
22. Gaw A., Cowan R., O'Reilly D.S.J., Clinical Biochemistry. Churchill Livingstone, 1995
23. Gherasim L., Medicină Internă, vol. 2. Editura Medicală, Bucureşti, 1996
24. Greenspan F.S., Basic and clinical endocrinology 1991, Appleton & Lange, Norwalk, Connecticut
25. Guyton A.C.; Textbook of medical physiology , W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1986
26. DeVita Jr V.T., Hellman S., Rosenberg S.A., Cancer: Principles and practice of oncology, 4th Ed. Lippincott. Philadelphia, 1993
27. Hâncu Nicolae, Obezitatea şi dislipidemiile, 1998, Infomedica, Bucureşti
28. Harrison's Principles of Internal Medicine. 14th edition. 1998
29. Hulin I. Pathophysiology, Slovak Academic Press, 1997
30. Hunter T. (ed), Oncogenes and cell proliferation, Curr Opin Gen Dev, 1993, 3, 1-70
31. Inaba T., Kawamura M., Gotoda T. Harado K, Shimada M., Oshuga J., Shimano H., Aterioscler. Thromb. Vasc. Biol., 1995, 15, p.522-528
32. Ionescu-Tîrgovişte C., Diabetologia Modernă, Editura Tehnică, Bucureşti, 1997
33. Kessler M Hypokaliémie, La Révue du Praticien, 1995, p.1047-105
34. Lafontan M. Bresson J.L., Ph. Vague, Recommandations pour le diagnostic, la prévention et le traitement de l'obésité, Diabetes & Metabolism,1998. vol.24., suppl.2
35. Mihnea G., Elemente de fiziologie şi fiziopatologie ale endoteliului vascular, Editura Cris Book Universal, Bucureşti, 1997
36. Moldoveanu E, Popescu L.M., Apoptoza-mecanisme moleculare,ediţia a II-a, Editura Universitară "Carol Davila", Bucureşt.. 1999
37. Muir's Textbook of Pathology, XIIIth edition, RNM MacSween and K Whaley, London, 1992
38. Obesity BASF Pharma, 1998, Colwood House Medical Publications, Berkshire

Scanned with OKEN Scanner

39 Paller M.S., Greene E.L., Role of calcium in the reperfusion injury of the kidney, în Cellular, biochemical, and molecular aspects of reperfusion injury, Eds. Dipak K.D., Annals of New York Academy of Sciences, 1994
40. Pitot HC. The molecular biology of carcinogenesis. Cancer, 1993, 72, 962-970
41. Pleşca-Manea L., Patofiziologie, Editura Medicală Universitară "Iuliu Haţieganu", 1998
42. Pouilles J-M., Apports de l'ostéodensitométrie à la definition et au diagnostic des ostéoporoses, La revue du practicien (Paris), 1995, 45, p.1096 – 1101
43. Price S.A., Wilson M.L., Pathophysiology, Mosby Year Book. St Louis, 1992
44. Qureschi A., Kopelman P.G., Leptin – fat messenger or fat controller?, Clinical Ensocrinology, 1997, 47: 169-171
45. Raccah D., Janand-Delenne B., Vague P., Diabète non insulinodédepndent. Rev Prat, 1999, 49, 629-633
46. Restian A, Patologia informaţională. Editura Academiei Române, 1997
47. Rohner-Jeanrenaud F., Jeanrenaud B., Central nervous system and body regulation, Annales d"Endocrinologie (Paris), 1997, 58:137-142
48. Rubin E., Farber J.L., Pathology, J.B. Lippincott Company, Philadelphia, 1988
49. Schwartz C.J., Valente A.J., Sparague E.A., AM.J. Cardiol. 1993, 71, p.9B-14B
50. Şerban V., Progrese în diabetologie, Editura de Vest, Timişoara, 1991
51. Şneer A , Colev V., Dinu M., Fiziopatologie, Litografia U.M.F. Iaşi, 1982
52. Ştefănescu DT. Călin GA, Ştefănescu FC, Genetică Medicală-Progrese recente, editura Tehnică, Bucureşti, 1988
53. Tedgui A., Rôle de l'endothélium dans l'atherosclerose, La Révue du Practicien (Paris), 1997, 47, p. 2262-2266
54. Tomlinson S., Heagerty A.M., Weetman A.P., Mechanisms of disease – an introduction to clinical science. Cambridge University Press, Cambridge, 1997
55. Weigle D S . Leptin and other secretory products of adipocytes modulate multiple physiological functions. Annales d'Endocrinologie (Paris), 1997, 58:132-136
56 Woolf N , Davies M J . Science & Medicine, 1995, 4. p. 281-282